

Läkemedelsbehandling för glukoskontroll vid typ 2-diabetes – bakgrundsdocumentation

Texter publicerade under rubriken Bakgrundsdocumentation är författarens/författarnas enskilda. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Typ 2-diabetes: diagnostik och epidemiologi

Claes-Göran Östenson

Behandlingsmål och behandlingsstrategier med fokus på glukoskontroll och viktproblematik

Margareta Hellgren, Mikael Rydén

Metformin

Björn Eliasson, Björn Zethelius

Sulfonylurea, repaglinid och pioglitazon

Mikael Lilja

Akarbos

Björn Zethelius

SGLT-2-hämmare

Olov Rolandsson

Inkretinbaserad behandling av typ 2-diabetes – DPP-4-hämmare och GLP-1-receptoragonister

Magnus Löndahl

Insulin och insulinanaloger

Ingrid Dahlman, Mona Landin-Olsson

Läkemedel för glukoskontroll vid typ 2-diabetes och nedsatt njurfunktion

Tora Almquist

Viktkontroll vid typ 2-diabetes

Björn Eliasson, Björn Zethelius

Äldre och typ 2-diabetes

Stefan Jansson

Typ 2-diabetes hos barn och ungdomar

Gun Forsander

Läkemedelsbehandling av typ 2-diabetes i olika befolkningsgrupper

Louise Bennet, Araz Rawshani

Graviditetsutlöst diabetes/typ 2-diabetes vid graviditet

Kerstin Berntorp

Nationella Diabetesregistret (NDR) – en nödvändig del av diabetesvården

Soffia Gudbjörnsdóttir

Typ 2-diabetes: diagnostik och epidemiologi

Claes-Göran Östenson

Sammanfattning

Diabetes mellitus omfattar två huvudtyper av kronisk sjukdom, dels typ 1-diabetes som främst, men inte uteslutande, debuterar hos barn- och ungdomar, dels typ 2-diabetes. Av alla med diabetes uppskattas cirka 85 % ha typ 2-diabetes och cirka 10 % typ 1-diabetes. Typ 2-diabetes har diagnostiserats hos 5–6 % av den svenska befolkningen och dessutom har 10–15 % ett förstadium, prediabetes (nedsatt glukostolerans och/eller förhöjt fasteglukos), med stor risk att utveckla typ 2-diabetes. Kvinnor som haft graviditetsdiabetes är en viktig men ofta förbisedd grupp med sådan ökad risk. Det finns ett relativt stort mörkertal i och med att endast cirka två tredjedelar av alla med typ 2-diabetes är diagnostiserade och erhåller behandling inom den svenska sjukvården. De allra flesta med prediabetes är odiagnostiserade. Risken för både typ 2-diabetes och prediabetes ökar med åldern och under inverkan av faktorer, som tillsammans med genetisk hereditet omfattar bland annat övervikt, fysisk inaktivitet, tobaksbruk och stress. Den ökning av antalet personer med typ 2-diabetes som iakttagits under det senaste decenniet synes bero till en betydande del på att personer med redan utvecklad sjukdom lever längre, således en reducerad mortalitet, och till en mindre del på en ökad incidens, det vill säga att nya personer diagnostiseras med sjukdomen.

Inledning

Diabetes mellitus omfattar två huvudtyper av kronisk sjukdom, dels typ 1-diabetes som främst, men inte uteslutande, debuterar hos barn- och ungdomar, dels typ 2-diabetes (1). Av alla med diabetes uppskattas cirka 85 % ha typ 2-diabetes och cirka 10 % typ 1-diabetes. Dessutom finns små grupper av patienter med monogent hereditär diabetes, där de flesta har någon typ av MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*). Som namnet antyder, debuterar sjukdomen hos relativt unga personer, men ansågs tidigare – innan ansvariga genrubbingar blev kända – tillhöra typ 2-diabetes. De flesta med någon form av MODY kan behandlas med diabetesläkemedel som används för typ 2-diabetes eller behöver inte alls någon glukossänkande behandling.

Typ 2-diabetes är vanligast hos vuxna över 30–40 års ålder, men kan förekomma även hos yngre personer, och betingas av en relativt stark genetisk, polygen komponent tillsammans med en eller flera faktorer som oftast kan hänföras till livsstilen (2,3). Sjukdomsutvecklingen vid typ 2-diabetes hänförs till två centrala störningar, dels en defekt insulinfrisättning, särskilt vid stimulering av glukos,

dels en nedsatt insulinkänslighet, särskilt i skelettmuskel (1–3). Dessa defekter är mål för flera läkemedel som används vid behandling av typ 2-diabetes. Diabetesläkemedlen omfattar även substanser som verkar genom andra mekanismer, bland annat genom att hämma en ökad frisättning av glukagon, hämma aptiten eller reducera upptaget av näringsämnen i tarmen (2).

Diagnostik

Diabetes kan diagnostiseras baserat på plasmaglukoskriterier, antingen fasteplasmaglukos (FPG) eller plasmaglukosvärdet 2 timmar efter oralt intag av 75 g glukos (2-tim PG) i en oral glukostoleranstest (OGTT). Alternativt, och som numera rekommenderas av bland annat WHO och *American Diabetes Association* (ADA), kan diabetes diagnostiseras genom att bestämma HbA1c. Denna metod mäter mängden glykosylerat hemoglobin, det vill säga i vilken grad glukos bundits till hemoglobin i erytrocyterna (1,4). Såväl OGTT som HbA1c kan användas även för att diagnostisera prediabetes, vilket omfattar förhöjt fasteglukosvärde (*impaired fasting glucose*, IGT), nedsatt glukostolerans (*impaired glucose tolerance*, IGT) och IFG + IGT i kombination. I Tabell I redovisas vedertagna gränser för diabetes och prediabetes avseende både OGTT- och HbA1c-metoden.

”Typ 2-diabetes betingas av en relativt stark genetisk, polygen komponent”

Enligt WHO ska diagnosen diabetes grundas på två olika värden, som erhållits under två olika dagar, såvida inte HbA1c-värdet och något av glukoskriterierna samtidigt utfaller positiva för diabetes (4). Många jämförande studier har visat att samstämmigheten mellan PG och HbA1c är relativt dålig, och jämfört med FPG och HbA1c ger mätning av 2-tim PG vid en OGTT fler personer med diabetes. Felkällor för FPG kan vara att den undersökta personen har utsatts för någon form av stress eller använt tobak (rökning eller snusning) eller inte genomfört fasta enligt anvisningarna före provtagningen. HbA1c-provet har den stora fördelen att mätningen inte påverkas av födointag, men kan influeras av en rad andra faktorer inkluderande andra sjukdomar som till exempel anemier, särskilt med hemolys, njur- och leversvikt, eller att personer har en speciell hemoglobinform. HbA1c ska inte heller användas för diagnostik av diabetes hos gravida kvinnor.

Tabell I. Diagnostiska gränsvärden.

Glukostolerans	HbA1c (mmol/mol)	Venöst P-glukos (mmol/l)		Kapillärt P-glukos (mmol/l)	
		Fastande	2-tim PG (OGTT)	Fastande	2-tim PG (OGTT)
Normal					
ADA	< 39	< 5,6	< 7,8		
WHO	< 42	< 6,1	< 7,8	< 6,1	< 8,9
Nedsatt glukostolerans (IGT)					
ADA		< 5,6	7,8–11,0		
WHO		< 6,1	7,8–11,0	< 6,1	8,9–12,1
Förhöjt fasteglukos (IFG)					
ADA		5,6–6,9	< 7,8		
WHO		6,1–6,9	< 7,8	6,1–6,9	< 8,9
Prediabetes (IFG/IGT)					
ADA	39–47				
WHO	42–47				
Diabetes					
	≥ 48	≥ 7,0	≥ 11,1	≥ 7,0	≥ 12,2

Som anges i tabellen skiljer sig gränsvärdena i några fall beroende på om de är angivna enligt ADA (*American Diabetes Association*) eller WHO (*World Health Organisation*). WHO anger även kapillära gränsvärden.

HbA1c kan användas för att diagnostisera prediabetes (IGT, IFG eller IGT + IFG), men inte för att avgöra vilken typ av prediabetes.

Diagnosen diabetes ska verifieras med ytterligare ett test med samma analysmetod, såvida inte värdet för HbA1c och något av glukoskriterierna samtidigt talar för diabetes.

Graviditetsdiabetes har sedan lång tid diagnostiserats och följts på varierande vis i olika landsting och regioner. Under 2015 har Socialstyrelsen utfärdat en rekommendation om gränsvärden för graviditetsdiabetes (5), vilka i stort följer de gränser som WHO angivit:

- FPG ≥ 5,1 mmol/l
- 2-tim PG vid OGTT ≥ 8,5 mmol/l
- 1-tim PG vid OGTT ≥ 10,0 mmol/l
- Samtliga värden är venösa plasmaglukosvärden

Socialstyrelsen har dock inte utfärdat rekommendationer om hur screening och diagnostik av graviditetsdiabetes ska utformas och genomföras i riket. Däremot kommer med start i september 2017 att genomföras en nationell, prospektiv och randomiserad studie, för att utvärdera effekten av de nya gränsvärdena på graviditetsutfallet. Studien beräknas pågå under ett till två år, beroende på hur många centra som är positiva till att delta. Studiedata kommer att samlas i graviditetsregistret och hälsodataregistret för mor och barn.

Prevalens av typ 2-diabetes globalt och i Sverige

Grundläggande epidemiologiska data för diabetes och prediabetes, det vill säga i första hand uppgifter om prevalens, incidens och mortalitet, är som regel relativt osäkra. Till detta bidrar främst en rad metodologiska problem. Ett sådant är att metoder och kriterier för att diagnostisera sjukdomen har ändrats med tiden. Ett annat problem är bristen på randomiserade, befolkningsbaserade screeningstudier som täcker alla åldrar. För att mäta incidensen av typ 2-diabetes och prediabetes skulle det dessutom krävas regelbundna undersökningar av befolkningen, eftersom vi vet att det finns många med manifesterad sjukdom som ännu inte diagnostiserats.

WHO och *International Diabetes Federation* (IDF) har beräknat att den globala förekomsten av diabetes år 2015 var cirka 415 miljoner, varav cirka 90 % med typ 2-diabetes (6). Detta innebär en global prevalens av typ 2-diabetes hos vuxna motsvarande 9–10 %. Dessa patienter finns till stor del i Kina, Indien, och andra länder i Sydostasien, liksom i länder inom Mellersta Östern och Nord- och Sydamerika.

Nära hälften av alla vuxna med typ 2-diabetes förmodas ännu vara odiagnostiserade. Prevalensökningen antas ske främst i de stora städerna, där redan de flesta personer med typ 2-diabetes finns i jämförelse med landsbygden (6). WHO/IDF förutspår att det år 2040 kommer att finnas cirka 642 miljoner personer med diabetes, och den snabbaste prevalensökningen, procentuellt sett, antas ske i Afrika (+ 140 %), Sydostasien (+ 80 %) och Syd- och Centralamerika (+ 65 %), medan ökningen i Europa under denna tidsperiod beräknas bli lägre (cirka + 40 %).

”Defekt insulinfrisättning och nedsatt insulinkänslighet är mål för flera läkemedel mot typ 2-diabetes”

Prevalensen av känd typ 2-diabetes i Sverige har i olika undersökningar under den senaste 10-årsperioden angivits till mellan 4 och 6 % (6–13). De varierande resultaten beror troligen mest på olikheter i diagnostik och mätmetod snarare än verkliga skillnader. Undersökningarna har ibland gjorts befolkningsbaserade, men inom en viss åldersgrupp. I något fall har de gjorts genom att beräkna prevalensen på antal personer som förskrivits diabetesläkemedel enligt läkemedelsregistret, eller som noterats som personer med diabetes i ett landstings patientregister. Förekomsten av typ 2-diabetes ökar med stigande ålder och uppskattas till 10–20 % hos personer äldre än 65 år. I en rapport från Socialstyrelsen redovisas en prevalensökning av diabetes med 0,4 procentenheter under en 15-årsperiod. Studier både i norra Sverige (6,7) och i Stockholm (13,14) i åldersgrupperna 25–65 år under tidsperioden 1986–2005 har inte visat någon märkbar ökning av nya personer med typ 2-diabetes trots att förekomsten av övervikt har ökat samtidigt. Även andra studier, bland annat i Uppsala och Skaraborg (8–10), har visat att den totala diabetesprevalensen ökar medan antalet nyinsjuknade i stort är oförändrat. Den ökande prevalensen av typ 2-diabetes förklaras under sådana förhållanden till viss del av en sjunkande mortalitet (10).

Icke-diagnostiserad typ 2-diabetes är vanligt, mest beroende på att sjukdomen är symtomfattig vid måttligt förhöjda plasmaglukosnivåer. I Sverige uppskattas att cirka en tredjedel av samtliga med utvecklad typ 2-diabetes är odiagnostiserade (14).

Prevalens av prediabetes

Förekomsten av prediabetes varierar i olika undersökningar och är oftast 2–3 gånger högre än för manifest diabetes. Även prevalensen av prediabetes ökar med åldern. En årlig diabetesincidens hos personer med IGT (nedsatt glukostolerans) anses vara mellan 2 och 15 %. I en Stockholmsstudie (Stockholms läns Diabetespreventiva Program) utvecklades diabetes efter 10 år hos 40 % av dem som initialt hade IGT eller IFG (förhöjt fasteglukos) och hos 90 % av dem som hade både IGT och IFG (12).

Typ 2-diabetes hos yngre och medelålders personer

Förekomsten av typ 2-diabetes bland ungdomar och yngre vuxna ökar i världen (15–17), och den främsta orsaken till detta är ökad förekomst av övervikt och fetma hos yngre personer med diabetes i släkten. Yngre och medelålders (< 55 år) med typ 2-diabetes har oftast flera kardiovaskulära riskfaktorer (18,19) och en mångfaldigt ökad risk för hjärtinfarkt jämfört med åldersmatchade kontroller utan diabetes, och mycket högre risk än dem som insjuknar med diabetes senare i livet (20).

Studier från det svenska Nationella diabetesregistret (NDR) har visat att överdödligheten vid typ 2-diabetes är relativt sett högst bland yngre och medelålders personer (21,22). Vidare har data från NDR funnit att personer med tidig typ 2-diabetes vid diagnosen har högre BMI, högre HbA1c och sämre utveckling av HbA1c framgent (Soffia Gudbjörnsdottir, personligt meddelande). Vid diagnosen har de också sämre blodfettssnivåer jämfört med dem som insjuknar i högre ålder. Med tanke på den högre risken för kardiovaskulär sjukdom och den unga åldern, är det naturligtvis mycket viktigt att optimera en behandling av samtliga diabetesrelaterade rubbningar.

Incidens av typ 2-diabetes

Som redovisats ovan, finns begränsat med undersökningar för att kunna bedöma incidensen av typ 2-diabetes. I den så kallade Laxå-studien beräknades i början på 2000-talet en åldersstandardiserad årlig incidens på cirka 3 nya fall per 1 000 invånare (9), och i en retrospektiv undersökning i Uppsala 3,8 fall per 1 000 invånare (10). På det nationella planet fastställde en nyligen publicerad farmakoepidemiologisk studie en åldersstandardiserad incidens på 4,3 per 1 000 män och 3,2 per 1 000 kvinnor, samtidigt som man observerade en svagt minskande incidens för båda könen på 0,6–0,7 % per år under tidsperioden 2005 till 2013 (11).

Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdokument finns publicerade på lv.se/behandlingsrekommendationer

Faktorer som påverkar prevalens och incidens av typ 2-diabetes

Av befolkningen anses 20–25 % ha genetisk risk för typ 2-diabetes (23,24). Idag finns minst 90 olika genetiska polymorfismer, så kallade SNP:s (*single nucleotide polymorphisms*), med association till risken för typ 2-diabetes (23). Varje polymorfism bidrar i mycket liten grad till diabetesrisken och de flesta har en koppling till de insulinproducerande betacellerna eller saknar känd funktion. Herediteten är dock totalt sett en viktig faktor och risken att få typ 2-diabetes om en förstagsradsläkting (förälder eller syskon) har sjukdomen är cirka 40 % (24). Sjukdomen debuterar när människor med sådan hereditet påverkas av faktorer som är kopplade till livsstil eller miljön. Flertalet sådana faktorer bidrar till minskad insulinkänslighet, vilket kan leda till störd glukoskontroll då en person med en nedärvd, defekt insulinsekretion inte förmår att kompensera för den minskade insulinkänsligheten genom att öka insulinfrisättningen (2,3).

Bland faktorer som kan öka diabetesrisken finns övervikt, stillasittande liv, tobaksbruk (såväl cigaretter som snus), hög alkoholkonsumtion samt psykosocial stress och arbetsstress (24–28). Det finns även skyddande faktorer, bland annat fysisk aktivitet, kaffe konsumtion och väl utvecklat socialt nätverk (29,30).

Referenser

- American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. In Standards of Medical Care in Diabetes – 2017. Diabetes Care. 2017; 40 (Suppl. 1): S11-S24.
- Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haefen TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. Lancet. 2005; 365:1333-46.
- Östenson CG. The pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: an overview. Acta Physiol Scand. 2001; 171:241-7.
- WHO. Diabetes, fact sheet No. 312 (online). 2013: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/.
- Socialstyrelsen: Gränsvärden för graviditetsdiabetes. Metodbeskrivning och kunskapsunderlag [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen; 2015-6-52. Hämtad från: <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2015/2015-6-52>
- Eliasson M, Lindahl B, Lundberg V, et al. Diabetes and obesity in Northern Sweden: occurrence and risk factors for stroke and myocardial infarction. Scan J Public Health. 2003; 31:70-7.
- Lilja M, Eliasson M, Eriksson M, et al. A rightward shift of the distribution of fasting and post-load glucose in northern Sweden between 1990 and 2009 and its predictors. Data from the Northern Sweden MONICA study. Diabetic Med. 2013; 30:1054-62.
- Berger B, Stenström G, Sundkvist G. Incidence, prevalence and mortality of diabetes in a large population. A report from the Skaraborg Diabetes Registry. Diabetes Care. 1999; 22:773-8.
- Jansson SPO, Andersson DKG, Svärdsudd K. Prevalence and incidence rate of diabetes mellitus in a Swedish community during 30 years of follow-up. Diabetologia. 2007; 50:703-10.
- Ringborg A, Lindgren P, Martinelle M, et al. Prevalence and incidence of type 2 diabetes and its complications 1996-2003 – estimates from a Swedish population-based study. Diabetic Med. 2008; 25:1178-86.
- Jansson SPOJ, Fall K, Brus O, et al. Prevalence and incidence of diabetes mellitus: a nationwide population-based pharmaco-epidemiological study in Sweden. Diabetic Med. 2015; 32:1319-28.
- Alvarsson M, Hilding A, Östenson CG. Factors determining normalization of glucose intolerance in middle-aged Swedish men and women: a 8-10-year follow-up. Diabetic Medicine. 2009; 26:345-53.
- Stockholms läns landsting: VAL-databasen (opublicerade data). www.sll.se.
- Carlsson S, Hilding A, Kark M, et al. Diabetes i Stockholms län – förekomst och tidstrender. Epidemiologiska enheten, Centrum för folkhälsa, Rapport 2007:9.
- Alberti G, Zimmet P, Shaw J, et al. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic: the International Diabetes Federation consensus workshop. Diabetes Care. 2004; 27:1798-1811.
- Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, et al. SEARCH for Diabetes in the Youth Study. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. JAMA. 2014; 311:1778-86.
- Hsia Y, Neubert Ac, Rani F, et al. An increase in the prevalence of type 1 and type 2 diabetes in children and adolescents: results from prescription data from a UK general practice database. Br J Clin Pharmacol. 2009; 67:242-9.
- Bell RA, Mayer-Davis EJ, Beyer JW, et al. Diabetes in non-Hispanic white youth: prevalence, incidence, and clinical characteristics: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. Diabetes Care. 2009; 32(Suppl 2):S102-S111.
- Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, et al. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2006; 29:1300-6.
- Zeitler P, Hirst K, Pyle L, et al. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. New Engl J Med. 2012; 366:2247-56.
- Hillier TA, Pedula KL. Complications in young adults with early-onset type 2 diabetes: losing the relative protection of youth. Diabetes Care. 2003; 26:2999-3005.
- Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. New Engl J Med. 2015; 373:1720-32.
- Mohlke KL, Boehnke M. Recent advances in understanding the genetic architecture of type 2 diabetes. Human Molec Genetics 2015; 24:R85-R92.
- Hilding A, Eriksson AK, Agardh EE, et al. The impact of family history of diabetes and lifestyle factors on abnormal glucose regulation in middle-aged Swedish men and women. Diabetologia. 2006; 49:2589-2598.
- Eriksson AK, Ekblom A, Granath F, et al. Psychological distress and risk of prediabetes and type 2 diabetes in a prospective study of Swedish middle-aged men and women. Diabetic Med. 2008; 25:834-42.
- Cullmann M, Hilding A, Östenson CG. Alcohol consumption and risk of prediabetes and type 2 diabetes development in a Swedish population. Diabetic Med. 2012; 29:441-52.
- Östenson CG, Hilding A, Grill V, et al. High consumption of smokeless tobacco ("snus") predicts increased risk of type 2 diabetes in a 10-year prospective study of middle-aged Swedish men. Scand J Public Health. 2012; 40:730-7.
- Eriksson AK, van den Donk M, Hilding A, et al. Work stress, sense of coherence, and risk of type 2 diabetes in a prospective study of middle-aged Swedish men and women. Diabetes Care. 2013; 36:2683-9.
- Agardh E, Carlsson S, Ahlbom A, et al. Coffee consumption, type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in Swedish men and women. J Intern Med. 2004; 255:645-52.
- Hilding A, Shen C, Östenson CG. Social network and development of prediabetes and type 2 diabetes in middle-aged Swedish women and men. Diabetes Res Clin Pract. 2015; 107:166-77.

Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdokument finns publicerade på lv.se/behandlingsrekommendationer

Behandlingsmål och behandlingsstrategier med fokus på glukoskontroll och viktproblematik

Margareta Hellgren, Mikael Rydén

Sammanfattning

Den långsiktiga utvecklingen vid typ 2-diabetes är en gradvis försämring av den metabola kontrollen med en tilltagande hyperglykemi kopplad till utveckling av mikro- och makrovaskulära komplikationer. Detta beror på flera faktorer där kombinationen insulinresistens och försämrade endogen insulinproduktion är de viktigaste. Förändrade levnadsvanor med rökstopp, viktreduktion och ökad fysisk aktivitet utgör grunden för all behandling. Målet för glukoskontroll mäts med HbA1c och måste anpassas efter ålder, diabetesduration och eventuell komorbiditet, speciellt kardiovaskulär sjukdom. Intensiv antihyperglykemisk behandling minskar risken för mikrovaskulär sjukdom men nyttan på makrovaskulär sjukdom tycks endast ses hos de med nydebuterad typ 2-diabetes. Utgående från idag befintliga data rekommenderas därför nära normala HbA1c-värden (42–52 mmol/mol) för individer med nydebuterad diabetes och lång förväntad överlevnad. Hos äldre individer med typ 2-diabetes med lång duration och/eller med känd kardiovaskulär sjukdom bör målvärdet individualiseras och läggas högre. HbA1c-målen nås med en kombination av åtgärder där läkemedel endast utgör en av flera komponenter.

Stöd till viktnedgång är en väsentlig del i behandlingen och för att få effekt på relevanta metabola riskfaktorer bör en viktnedgång på minst 5 % uppnås. Medelhavskost är den bäst dokumenterade dieten vid typ 2-diabetes. Det utesluter dock inte att andra dieter med varierande grad av fett-, kolhydrat- och proteininnehåll också kan ha god effekt. Ökad fysisk aktivitet motsvarande minst 150 minuter per vecka rekommenderas. Att kombinera styrketräning med konditionsträning är en fördel och graden av fysisk aktivitet står i direkt proportion till förbättringen i metabola riskfaktorer. Individuell behandling kan med fördel kombineras med gruppssessioner. För att åstadkomma önskade förändrade levnadsvanor har ett flertal olika strategier prövats. Gemensamt för de interventioner som haft god effekt är att man bibehållit kontakt med deltagarna under längre tid (minst ett år), varit intensiva och riktat sig mot flera riskbeteenden/levnadsvanor.

Inledning

Medan tidigare rekommendationer fokuserade på HbA1c-målvärden för hela den diabetiska populationen har resultat från stora kliniska studier under det senaste decenniet förändrat riktlinjerna till att fokusera på individualiserade behandlingsmål. På vilken nivå dessa ska läggas är en relevant klinisk frågeställning för den enskilda patienten. I detta bakgrundsdokument diskuteras kort tillgänglig evidens för målvärden gällande glukoskontroll och kroppsvikt samt de strategier som visats effektiva.

Målvärden för glykemisk kontroll Kopplingen mellan HbA1c och vaskulära komplikationer

Det finns starka epidemiologiska samband mellan utveckling av mikro- och makrovaskulära komplikationer och medelplasmaglukos mätt med HbA1c (1,2). Nivåer överstigande cirka 62 mmol/mol är associerade med en klart ökad förekomst av dessa komplikationer. Det har däremot varit oklart huruvida man ska eftersträva ett HbA1c kring eller strax ovanför det man ser hos icke-diabetiker, ett behandlingsmål som brukar definieras som intensivbehandling. Den evidens som finns kring detta har sammanfattats i en rapport från Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) (3). Här ges endast en kort sammanfattning av huvudfynden.

Effekter av intensivbehandling vid nydiagnostiserad typ 2-diabetes

UKPDS var den första studien som studerade effekten av intensivbehandling. Den startade 1977 och inkluderade cirka 4 200 patienter med nydiagnostiserad typ 2-diabetes (Tabell I) (4,5). Patienterna randomiserades till antingen standardbehandling eller intensivbehandling (definierat som P-glukos i fastande ≤ 6 mM och preprandiellt 4–7 mM, HbA1c användes inte som målvärde) och följdes under cirka 10 år. Man använde alla läkemedel som var tillgängliga vid den tiden, det vill säga sulfonylurea, metformin och insulin. Efter 10 år sågs inte någon signifikant skillnad mellan grupperna i total eller kardiovaskulär mortalitet samt nefropatiutveckling (4). Däremot såg man en signifikant minskning av retinopati

Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdokument finns publicerade på lv.se/behandlingsrekommendationer

(26 %) och en gränssignifikant ($p = 0,052$) minskning i hjärtinfarkter (såväl dödliga som icke-dödliga) i intensivarmen. I denna sågs även en signifikant ökning av antalet hypoglykemier och en viktökning på cirka 3 kg. I en subgrupp av 342 obesa patienter som behandlats med metformin, sågs en signifikant minskning (motsvarande cirka 30–40 %) i total/kardiovaskulär mortalitet och hjärtinfarkter (5). Detta innebar en renässans för metformin som efter detta prioriterats högt i alla internationella riktlinjer. År 2008 publicerades en uppföljning av UKPDS-kohorten upp till 7 år efter studiens avslut, det vill säga en sammanlagd observationstid på 17 år (6). Här såg man nu i hela materialet en statistiskt signifikant skillnad i mortalitet och makrovaskulär sjukdom till fördel för intensivgruppen. Detta talar för att det kan ta lång tid att se positiva makrovaskulära effekter av intensiv antihyperglykemisk behandling vid nydiagnostiserad typ 2-diabetes. En del experter har också diskuterat ett ”metabolt minne”, det vill säga att de positiva effekterna av en förbättrad glukoskontroll kvarstår under lång tid. Något UKPDS inte kunde besvara var huruvida intensiv antihyperglykemisk behandling även har effekt hos patienter med typ 2-diabetes med längre duration.

Effekter av intensivbehandling vid typ 2-diabetes med längre duration

I början av 2000-talet startade två stora studier, ACCORD (7) och ADVANCE (8), där patienter med typ 2-diabetes med cirka 10 års duration randomiserades till antingen standardbehandling eller intensivbehandling. Båda studierna inkluderade över 10 000 patienter vardera som planerades följas under 5 år (Tabell I). HbA1c-målen i intensivgruppen var ambitiösa (i ACCORD < 42 mmol/mol och i ADVANCE < 48 mmol/mol) och i båda studierna hade cirka en tredjedel av patienterna en känd kardiovaskulär sjukdom vid inklusion. I ACCORD sågs efter 3,5 år en signifikant ökning i total (26 %) och kardiovaskulär (43 %) mortalitet i intensivarmen varför studien avbröts i förtid. Denna negativa effekt sågs inte i

ADVANCE men å andra sidan såg man inte heller någon positiv effekt på dessa utfallsmått. Orsakerna till den ökade mortaliteten i ACCORD är fortfarande inte klarlagda, men det har bland annat spekulerats i ökat antal hypoglykemier som resulterat i hjärtarytmier och/eller andra negativa effekter på hjärtfunktionen (9). Det bör dock framhållas att detta inte stöds av post-hoc-analyser av ACCORD (10) eller ADVANCE (11). I intensivarmen i ADVANCE sågs en minskning i progressen av nefropati medan man i ACCORD såg en minskning i retinopati (12,13) där den positiva effekten kvarstod flera år efter studiens avslut (13). I ACCORD sågs en påtaglig ökning av kroppsvikten och frekvensen hypoglykemier i intensivgruppen. Samma effekter sågs i ADVANCE även om de absoluta siffrorna var lägre. Liksom för UKPDS gjordes uppföljningar av kohorterna i både ACCORD (upp till cirka 1,5 år efter studiens avslut, det vill säga en total observationstid på 5 år) (14) och ADVANCE (upp till cirka 5 år efter studiens avslut) (15), men de effekter som sågs i originalpublikationerna förblev oförändrade.

Strax efter ACCORD/ADVANCE presenterades även VADT (16), en mindre studie på amerikanska krigsveteraner med dåligt reglerad typ 2-diabetes (Tabell I) som randomiserades till intensifierad eller standardbehandling så att skillnaden i HbA1c mellan grupperna skulle vara 1,5 procentenheter (16 mmol/mol). Patienterna följdes även här i drygt 5 år. Inte heller i denna studie rapporterades någon positiv effekt på mortalitet eller makrovaskulär sjukdom med intensifierad behandling. Även i VADT gjordes en uppföljning av försökspersonerna efter studiens avslut (upp till cirka 10 års observationstid) (17). Här sågs nu signifikant färre större kardiovaskulära händelser hos de som ingått i intensivarmen men ingen skillnad i total eller kardiovaskulär mortalitet. I VADT sågs en positiv effekt av intensivbehandling på kardiovaskulära händelser hos de med avsaknad av förkalkningar i kranskärlen (mätt med datortomografi), men däremot inte hos de med påvisbara förändringar (18).

Tabell I. Baslinjedata för UKPDS, ACCORD, ADVANCE och VADT

Mått	UKPDS	ACCORD	ADVANCE	VADT
Antal patienter	4 209	10 251	11 141	1 791
Uppföljningstid (år)	10 samt ytterligare 7 år*	3,5	5	5,6
Ålder vid inklusion (år)	53	62	66	60
Typ 2-diabetes duration (år)	Nydiagnostiserad	10	8	11
BMI (kg/m ²)	28	32	28	31
HbA1c vid studiestart (mmol/mol)**	54	67	59	79
Makrovaskulära komplikationer (%)	-	35	32	40
Mikrovaskulära komplikationer (%)	36	-	27	62

*Observationell uppföljning upp till 7 år efter studieavslut där skillnaden i HbA1c mellan grupperna var borta inom 1 år.

**HbA1c omräknat till värden uttryckta i mmol/mol.

I en uppföljningsanalys av ACCORD sågs en ökad risk för total och kardiovaskulär mortalitet i intensivarmen hos patienter med mild/moderat njurfunktionsnedsättning, men inte hos de med normal njurfunktion (19). Detta talar för att patienter med etablerade kardiovaskulära riskfaktorer inte har någon vinst eller till och med har negativa effekter av alltför ambitiösa HbA1c-mål. Sammantaget innebar dessa tre nya studier att effekterna av intensivbehandling vid typ 2-diabetes med längre duration ger divergerande resultat efter cirka 5 års behandling. Frekvensen mikrovaskulära komplikationer minskar men å andra sidan ser man neutrala eller till och med negativa (ACCORD) konsekvenser av intensivbehandling avseende mortalitet. Dessutom ger intensivbehandling en ökad risk för hypoglykemier och viktuppgång som hos en del patienter kan vara betydande. Detta är den huvudsakliga anledningen till de individualiserade HbA1c-mål som rekommenderas i internationella riktlinjer.

”HbA1c-målen nås med en kombination av åtgärder där läkemedel endast utgör en av flera komponenter”

Vilka målvärden ska eftersträvas vid typ 2-diabetes? Nydiagnostiserad typ 2-diabetes

Vid nydiagnostiserad typ 2-diabetes (första 5–10 åren) bör ambitionen läggas högt med HbA1c-mål kring eller strax över det som ses hos icke-diabetiker. Den exakta målnivån kan inte fastläggas utifrån tillgänglig evidens men de flesta experter är ense om nivåer kring 42–52 mmol/mol (motsvarar medelplasmaglukos på 7–8,4 mM). Värden i den lägre delen av intervallet (42–48 mmol/mol) bör eftersträvas hos patienter med lång förväntad överlevnad (det vill säga patienter yngre än 50–55 år), med avsaknad av andra komplikationer/komorbidity, samt hos patienter som behandlas med läkemedel utan hypoglykemisk effekt. Dessa rekommendationer baseras på data från UKPDS men även på det faktum att typ 2-diabetes med kort duration ofta är relativt enkel att behandla med förändrade levnadsvanor och en begränsad mängd läkemedel.

Typ 2-diabetes med längre duration

Vinsten av HbA1c-sänkning får inte överstiga riskerna hos patienter med typ 2-diabetes med längre duration (> 10 år) och måste vägas mot riskerna för hypoglykemier, viktuppgång och eventuella negativa effekter på kardiovaskulär sjukdom. HbA1c-mål bör läggas inom intervallet 53–69 mmol/mol vilket motsvarar medelplasmaglukos på 8,5–10,9 mM. Hos personer med högre ålder (> 70–75 år), etablerad ateroskleros, hypoglykemiproblematik och komorbidity bör HbA1c-målet släppas upp i det övre spannet av intervallet. Patientens egen ambitionsnivå och inställning samt kognitiva möjlighet att följa behandlingen är av stor vikt. I vissa fall är det svårt att uppnå värden under 70 mmol/mol trots multipla åtgärder.

Man får då inrikta sig på att ha en behandlingsstrategi som minskar risken för hypoglykemier och ytterligare viktuppgång. Hos sköra patienter samt hos de med kort förväntad överlevnad bör HbA1c-mål inte användas utan man bör inrikta glukoskontrollen så att man undviker symtom på hyperglykemi (till exempel intorkning) respektive hypoglykemi. Det innebär i praktiken HbA1c-värden kring 70 mmol/mol.

”Viktredgång är i stort sett linjärt kopplat till minskning av HbA1c”

Målvärden för viktredgång

Vilka målvärden ska eftersträvas vid typ 2-diabetes?

Viktredgång är en grundpelare i behandlingen av typ 2-diabetes och i stort sett linjärt kopplat till minskning av HbA1c (20). Det verkar också som om en sänkning av HbA1c kan ses snabbt efter minskning av energiintag, det vill säga innan en mätbar viktredgång uppnåtts (21). Den största och längsta studie som genomförts på intervention av levnadsvanor med viktreduktion och fysisk aktivitet är den amerikanska Look AHEAD-studien (22) (beskriven i Faktaruta 1). I denna omfattande studie fanns ett linjärt samband mellan viktredgång och effekten på kardiovaskulära riskfaktorer med signifikant positiva resultat på samtliga variabler utom LDL vid en viktredgång på $\geq 5\%$.

I en metaanalys från 2015 studerades resultaten från elva randomiserade, kontrollerade studier som pågått under minst ett år med högst 30 % bortfallsfrekvens (23). Av dessa var det två studier som uppnådde en viktminskning på $\geq 5\%$; endast dessa påvisade positiva effekter på riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom. För en viktredgång på $\geq 5\%$ krävdes en intensiv intervention med regelbunden fysisk aktivitet, energireducerad kost och mycket support från sjukvårdspersonal eller hälsocoacher. Sammantaget talar dessa data för att en viktredgång på $\geq 5\%$ bör eftersträvas för att nå kliniskt signifikanta effekter på metabola variabler.

Strategier för att förbättra glukoskontrollen och minska vikten

Individuell och gruppbaserad behandling

Viktredgång och fysisk aktivitet är grundpelarna i all behandling av typ 2-diabetes, men en sådan förändring av levnadsvanor ställer stora krav på motivation och stöd. Protokollet i Look AHEAD var uppbyggt med en blandning av grupp-sessioner och individuella möten. I en samlad bedömning inkluderande även andra interventioner av levnadsvanor kan man konstatera att framgång kan åstadkommas i olika tappningar, men gemensamt för de interventioner som haft god effekt är att man bibehållit kontakt med deltagarna under längre tid (minst ett år), varit intensiva och intervererat på flera områden.

Faktaruta 1. Look AHEAD-studien.**Syfte:**

- Att genom förändring av levnadsvanor minska förekomsten av kardiovaskulär sjukdom. Behandlingen syftande till viktning genom förbättrad diet och fysisk aktivitet.

Metod:

- Randomiserad, kontrollerad studie av 5 145 individer med typ 2-diabetes och fetma med planerad duration 12 år.
- Upplagd med en blandning av gruppssessioner och individuella möten. Samtliga deltagare följdes under hela studietiden.
 - Fas 1: Första året, månad 1–6: möten varje vecka varav ett individuellt möte och tre gruppmöten; månad 7–12: ett individuellt och två gruppmöten/vecka.
 - Fas 2: Månad 13–48: minst två kontakter/vecka.
 - Fas 3: Månad 49: minst två kontakter/år.

Resultat (med fokus på vikt):

- Ingen signifikant effekt på kardiovaskulära *endpoints*. Studien bröts efter 9,7 år då det primära utfallsmåttet inte bedömdes kunna uppnås.
- Signifikant skillnad i viktreduktion mellan interventionsgruppen (6 %) och kontrollgruppen (3,5 %) som behandlades enligt *usual care*.
- Effekten på kardiovaskulära riskfaktorer (jämfört med kontrollgruppen) var beroende av effekten på viktning.
 - Viktstabil eller viktuppgång (> 2 %): Ingen skillnad i riskfaktornivå.
 - Viktning 2–5 %: Signifikant förbättring av systoliskt blodtryck, HbA1c, HDL, triglycerider och fasteglukos.
 - Viktning 5–10 %: Signifikant förbättring av alla riskfaktorer utom LDL, det vill säga systoliskt och diastoliskt blodtryck, HbA1c, HDL, triglycerider och fasteglukos.
 - Linjärt samband mellan förändring i riskfaktornivå och viktning.
- Ingen skillnad i effekt beroende på vikt före interventionen.
- Viktning gav signifikant positiv effekt på funktionsförmåga och välbefinnande samt signifikant minskad risk för allvarlig njurskada.
- Ingen signifikant effekt kunde påvisas gällande kardiovaskulära händelser.

Effekten av gruppbehandling kontra individuell behandling undersöktes i en Cochrane-översikt från 2010 där individuell behandling jämfördes med *usual care* och med behandling i grupp (24). I tre av studierna undersöktes effekten av gruppbehandling gentemot individuell behandling. Effekten av behandling i grupp var helt jämförbar med effekten av individuell behandling.

Fysisk aktivitet

Fysisk aktivitet påverkar i första hand det perifera insulinstimulerade glukosupptaget och därmed i första hand postprandiella glukosvärden och i mindre grad fasteglukos (25). Effekten av ett enstaka träningspass sitter i 16–48 timmar beroende på passets typ och intensitet, medan regelbunden fysisk aktivitet ökar insulinkänsligheten över tid för individer med övervikt och insulinresistens (26).

I en kontrollerad, randomiserad studie från 2009 undersöktes effekten av aerob konditionsträning, anaerob styrketräning samt en kombination av båda. Man fann att kombinationen hade störst effekt på HbA1c (27). Den goda effekten och ett dos-responsförhållande mellan träning och effekt på glukosomsättningen stöddes av en metaanalys där man dock framhöll att aerob träning hade bättre effekt än styrketräning (28). Idag är rekommendationen att vara fysiskt aktiv minst 30 minuter per dag och det finns belägg för att fysisk aktivitet minst 150 minuter per vecka behövs för att ha effekt på HbA1c (29).

Diet

När det gäller effekter på den glykemiska kontrollen finns ett stort antal metaanalyser och SBU har relativt nyligen publicerat en rapport om mat vid diabetes (30). Sammantaget visar tillgängliga data att så länge dieten är hypokalorisk är det svårt att påvisa skillnader på kort sikt mellan dieter baserade på olika andelar makronutrientier (kolhydrater, protein och fett). På längre sikt är den bäst dokumenterade dieten avseende positiva effekter på HbA1c och kardiovaskulära riskmarkörer den så kallade medelhavsdieten, det vill säga en kost huvudsakligen baserad på olivolja, vitt kött (fågel, fisk), baljväxter och nötter. Detta utesluter dock inte att även andra dietformer kan ha positiva effekter. Det vanligaste problemet vid alla koststudier precis som i klinisk vardag är att förändra och fortsätta följa en specifik kostvane varför det viktigaste är att finna en diet som patienten långsiktigt kan upprätthålla och må bra av. Förutom att de mest extrema lågkolhydratdieter (ketogena dieter) är svåra att följa, även inom ramen för randomiserade studier (31), så kan de hos vissa individer ge upphov till kraftigt förhöjda blodfetter och hos patienter med låg endogen insulinproduktion även en uttalad ketonemi. Av dessa skäl rekommenderas de inte vid diabetes även om det inte utesluter att vissa enskilda personer uppger sig må bra på dem och även uppvisar adekvat kardiometabol profil. Måttliga mängder alkohol är inte farligt men man bör beakta risken för hypoglykemi och viktuppgång.

Egna mätningar av blodglukos

Nyttan av blodsockermätare för patienter behandlade enbart med läkemedel utan hypoglykemisk har diskuterats flitigt. En nyligen publicerad metaanalys (32) fann att egna blodsockermätningar hade god effekt på HbA1c, BMI och triglycerider i det korta perspektivet medan man på lång sikt endast kunde se positiva effekter hos de med nydebuterad diabetes med måttligt förhöjt HbA1c. Egna blodglukosmätningar kan därför utnyttjas i livsstilsinterventioner som ett av flera sätt för att uppmärksamma patienterna på effekten av behandlingen.

Nya tekniker

Under senare år har ett stort antal tekniska hjälpmedel lanserats som ska hjälpa patienter att upprätthålla hälsosammare levnadsvanor. Dessa innefattar till exempel tv-spel men framförallt olika former av applikationer (så kallade appar) som anpassats för mobiltelefonplattformar. De fungerar till exempel genom att mäta och påminna om fysisk aktivitet, möjliggöra estimering av kaloriintag/-förbrukning och/eller på andra sätt uppmuntra till fortsatta förändrade levnadsvanor. Det gemensamma för alla dessa är att det saknas stark evidens för att de generellt är effektiva då alla studier är gjorda på relativt små grupper av motiverade individer under en kort uppföljningstid. Det utesluter naturligtvis inte att de kan ha en positiv effekt hos enskilda individer.

Referenser

1. Skyler JS. Diabetic complications. The importance of glucose control. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996;25:243-54.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj.* 2000;321:405-12.
3. SBU. Intensiv glukossänkande behandling vid diabetes. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2009. 196. ISBN 978-97-85413-32-4.
4. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352:837-53.
5. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352:854-65.
6. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577-89.
7. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-59.
8. Group AC. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-72.
9. Noh RM, Graveling AJ, Frier BM. Medically minimising the impact of hypoglycaemia in type 2 diabetes: a review. Expert opinion on pharmacotherapy. 2011;12:2161-75.
10. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *Bmj.* 2010;340:b4909.

11. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *The New England journal of medicine.* 2010;363:1410-8.
12. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine.* 2010;363:233-44.
13. Persistent Effects of Intensive Glycemic Control on Retinopathy in Type 2 Diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Follow-On Study. *Diabetes Care.* 2016;39:1089-100.
14. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *The New England journal of medicine.* 2011;364:818-28.
15. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine.* 2014;371:1392-406.
16. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:129-39.
17. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine.* 2015;372:2197-206.
18. Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC, et al. Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease events in veterans affairs diabetes trial participants with lower calcified coronary atherosclerosis. *Diabetes.* 2009;58:2642-8.
19. Papademetriou V, Lovato L, Doumas M, et al. Chronic kidney disease and intensive glycemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Kidney international.* 2015;87:649-59.
20. Rock CL, Flatt SW, Pakiz B, et al. Weight loss, glycemic control, and cardiovascular disease risk factors in response to differential diet composition in a weight loss program in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2014;37:1573-80.
21. Kelley DE, Wing R, Buonocore C, et al. Relative effects of calorie restriction and weight loss in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1993;77:1287-93.
22. Look ARG, Wing RR, Bolin P, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2013;369:145-54.
23. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, et al. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet.* 2015;115:1447-63.
24. Duke SA, Colagiuri S, Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD005268.
25. Faerch K, Borch-Johnsen K, Holst JJ, et al. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? *Diabetologia.* 2009;52:1714-23.
26. Hawley JA, Lessard SJ. Exercise training-induced improvements in insulin action. *Acta Physiol (Oxf).* 2008;192:127-35.
27. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;147:357-69.
28. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011;305:1790-9.
29. FYSS -Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling. I: Läkartidningen Förlag AB; 2017.
30. SBU. Mat vid diabetes. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2010. 201. ISBN 978-91-85413-37-9.
31. van Wyk HJ, Davis RE, Davies JS. A critical review of low-carbohydrate diets in people with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.* 2016;33:148-57.
32. Zhu H, Zhu Y, Leung SW. Is self-monitoring of blood glucose effective in improving glycaemic control in type 2 diabetes without insulin treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2016;6:e010524.

Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdokument finns publicerade på lv.se/behandlingsrekommendationer

Metformin

Björn Eliasson, Björn Zethelius

Sammanfattning

Metformin är förstahandsmedel till överviktiga (BMI > 25 kg/m²) patienter med typ 2-diabetes. Metforminbehandling förbättrar glukoskontrollen och har visats minska kardiovaskulär sjuklighet och dödlighet samt minska risken för mikrovaskulära komplikationer (1). Risken för hypoglykemi är mycket låg. Metformin tolereras generellt mycket väl fränsett gastrointestina biverkningar. Metforminutlöst laktatacidos är en ovanlig men mycket allvarlig komplikation till följd av ackumulering av substansen, till exempel i samband med akut sjukdom med dehydrering som vid gastroenterit eller hög feber. Metformin kan även användas i reducerad dos till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 30–59 ml/min) men avbrott i behandlingen bör göras vid situationer med intorkning eller akut försämring av njurfunktionen. Patienten ska därför ges råd om behandlingsstopp eller dosreduktion samt att kontakta sjukvården vid sådana risksituationer.

Verkningsmekanism

Metformin, dimetylbiguanid, har växtbaserat ursprung i *Galega officinalis* (Fransk lilja) och utvecklades som Glucophage på 1950-talet. Metformin absorberas snabbt efter peroralt intag – maximal plasmakoncentration uppnås inom ett par timmar. Biologisk tillgänglighet är 50–60 %. Substansen metaboliseras inte, är inte proteinbunden och utsöndras renalt. Halveringstid i plasma är vid normal njurfunktion 1,5–4,5 timmar. Vid kronisk eller akut nedsatt njurfunktion finns risk för ackumulering av metformin.

Den plasmaglukossänkande effekten efter peroralt intag består ungefär sex timmar och anses ske genom flera mekanismer, dels genom minskad glukosnybildning i levern via aktivering av AMP-aktiverat proteinkinase och dels till en viss del även genom ett ökat glukosupptag i muskulatur och fettväv. Nyare rön (2) visar att upptaget av metformin huvudsakligen sker via en transportörberoende mekanism och att avgörande effekter sker i tarmslemhinnan, vilket kan förklara den bristande korrelationen mellan de kliniska effekterna och

plasmakoncentrationen av metformin. Det finns ett dosberoende ökat glukosupptag och ökad laktatbildning i enterocyterna, och serumnivåerna av GLP-1 (glukagon-lik peptid-1) höjs genom ännu oklara mekanismer.

Metformin höjer också poolen av gallsyror i tarmen och påverkar mikrobiomet med minskning av smörsyraproducerande bakterier. Sammantaget kan dessa effekter i tarmen förmodas bidra till att förklara de vanligen förekommande gastrointestina biverkningarna, såsom illamående, lösare avföring och ökad gasbildning. Nyare beredningsformer med förlängsammad frisättning och mindre systemisk absorption med bibehållen glukossänkande effekt indikerar att metformins glukossänkande effekt är starkt beroende av effekter i tarmen. Metformin stimulerar inte insulinsekretion och orsakar därför inte hypoglykemi i monoterapi, och har också angivits påverka blodfetter, trombogenes, fibrinolys med mera, vilka sammantaget kan bidra till att förklara dess gynnsamma effekter på hjärt- och kärlsjukdom samt mortalitet.

”Metformin stimulerar inte insulinsekretion och orsakar därför inte hypoglykemi i monoterapi”

Klinisk värdering

Metformin som monoterapi sänker HbA_{1c} med cirka 1–1,5 procentenheter; 10–15 mmol/mol i genomsnitt (3–5). Glukossänkningen är i stort likvärdig med effekterna av sulfonylurea, glitazoner och GLP-1-analoger samt SGLT-2-hämmare, men mer uttalad än för akarbos och DPP-4-hämmare.

Metformin ger gastrointestina biverkningar hos upp till 25 % av behandlade patienter och knappt 5 % uppvisar intolerans. Metformin sänker vikten något eller är väsentligen viktneutralt. Dagens behandling med metformin försämrar inte livskvaliteten och minskar såväl mikrovaskulära (retinopati, nefropati, neuropati) som makrovaskulära komplikationer och risken för förtida död (1,4).



Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdocument finns publicerade på lv.se/behandlingsrekommendationer

En mycket allvarlig komplikation är laktatacidos som kan uppträda vid ackumulation av metformin (6). Laktatacidos har framför allt uppträtt hos diabetespatienter med njursvikt, hög ålder, leversjukdom, dehydrering, akut sjukdom med feber eller överdrivet alkoholintag. Flera studier har undersökt effekter av metforminbehandling vid njurfunktionsnedsättning (4,7,8). Svår njurfunktionsnedsättning är en kontraindikation för metformin.

Laktatacidos kan dock förekomma vid akut svår sjukdom också hos personer utan diabetes och vid bruk av alla andra glukossänkande behandlingar, men det förefaller som att den laktatacidos som kan drabba personer som behandlas med metformin kan vara synnerligen utdragen och svårbehandlad.

”En mycket allvarlig komplikation är laktatacidos som kan uppträda vid ackumulation av metformin”

Rekommendationer och praktiska synpunkter

Den glukossänkande effekten av metformin uppvisar ett linjärt dos-responsförhållande och förekomsten av biverkningar stiger med ökande dos. Behandlingen inleds med 500 mg metformin 2 gånger/dag till huvudmåltiderna. Efter 1–2 veckor höjs dosen till 850–1 000 mg 2 gånger/dag. Dygnsdoser > 2 000 mg ger oftast endast marginell ytterligare glukossänkning.

För att minska förekomsten av gastrointestinala biverkningar bör läkemedlet intas tillsammans med mat. Vid gastrointestinala biverkningar kan tredosregim prövas. Då uppföljningsstudier av *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) indikerar kardioprotektiva effekter även av endast en tablett om 500 mg per dag bör om möjligt en sådan dosering bibehållas hos de patienter som uppvisar gastrointestinala biverkningar. Man bör ge akt på att dåligt näringsintag patienter med GI-biverkningar av metformin kan få aptithämning av dessa.

Tidigare har läkemedel som innehåller metformin inte rekommenderats till patienter med måttlig nedsättning av njurfunktionen. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA genomförde 2016 en granskning (9) och konstaterade att metformin kan användas vid typ 2-diabetes och måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 30–59 ml/min). Dosen ska anpassas och reduceras till patientens njurfunktion (max

1 gram/dag vid GFR 30–44 ml/min; max 2 gram/dag vid GFR 45–59 ml/min). GFR bör utvärderas innan behandlingen påbörjas och minst en gång årligen därefter. Användning hos patienter med GFR < 30 ml/min är fortfarande kontraindicerad. Riskfaktorer för laktatacidos ska beaktas före och under behandlingen och patienten ska ges råd om hur den ska justera sin medicineringsplan vid uttorkning, vilket ökar risken för att utveckla laktatacidos. Kraftiga kräkningar, diarré, feber eller minskat vätskeintag bör leda till temporärt utsättande av metforminbehandlingen eller dosreduktion, samt kontakt med behandlande läkare eller sjuksköterska.

Det är viktigt att patienten är väl informerad om sitt eget ansvar för behandlingen samt är införstådd både med risker och lämpliga åtgärder. Vid samtidig behandling med ACE-hämmare och antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) bör försiktighet iaktas och patienten informeras om riskerna. Akuta tillstånd med risk för vävnadshypoxi och sänkt njurfunktion såsom svår hjärtsvikt, respirationssvikt, leversvikt, allvarlig infektion, alkoholintoxikation och chock utgör kontraindikationer för behandling med metformin.

”Riskfaktorer för laktatacidos ska beaktas före och under behandlingen”

Röntgenundersökningar med intravaskulärt kontrastmedel kan leda till en övergående minskning av glomerulär filtrationshastighet och därmed försämrad njurfunktion. På grund av risk för akut kontrastinducerad njursvikt och därmed risk för ackumulering av metformin ska metforminbehandling avbrytas i samband (senast samma dag) med sådan planerad undersökning med jodhaltigt kontrastmedel. Motsvarande akut undersökning kan genomföras under förutsättning att patienten är väl hydrerad både före och efter undersökningen. Njurfunktionen ska kontrolleras och beräkning av GFR (eGFR) görs med formel baserad på kreatinin eller cystatin C, se separat bakgrundsdocument om njurfunktion ([Läkemedel för glukoskontroll vid typ 2-diabetes och nedsatt njurfunktion](#)). Upprepade kontroller av njurfunktion kan behöva göras för att ge säkrare bedömning. Metforminbehandlingen ska tillfälligt avbrytas före eller vid tidpunkten för röntgenundersökning med jodhaltiga kontrastmedel. Behandlingen återinsätts tidigast 48 timmar efter undersökningen, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil.

Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdocument finns publicerade på lv.se/behandlingsrekommendationer

Referenser

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):854-65.
2. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia*. 2016 Mar;59(3):426-35. doi: 10.1007/s00125-015-3844-9. Review.
3. Maruthur NM, Tseng E, Hutffless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016 Jun 7;164(11):740-51. doi: 10.7326/M15-2650.
4. Ekström N, Schiöler L, Svensson AM, et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open*. 2012 Jul 13;2(4). pii: e001076. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001076.
5. Ekström N, Svensson AM, Miftaraj M, et al. Cardiovascular safety of glucose-lowering agents as add-on medication to metformin treatment in type 2 diabetes: report from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Oct;18(10):990-8. doi: 10.1111/dom.12704.
6. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA*. 2014 Dec 24-31;312(24):2668-75. doi: 10.1001/jama.2014.15298. Review.
7. Hung SC, Chang YK, Liu JS, et al. Metformin use and mortality in patients with advanced chronic kidney disease: national, retrospective, observational, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Aug;3(8):605-14. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00123-0.
8. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, et al. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism*. 2016 Feb;65(2):20-9. doi: 10.1016/j.metabol.2015.10.014. Review.
9. Use of metformin to treat diabetes now expanded to patients with moderately reduced kidney function. 14/10/2016. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/10/news_detail_002620.jsp&mid=WC-0b01ac058004d5c1



Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdocument finns publicerade på lv.se/behandlingsrekommendationer

Sulfonylurea, repaglinid och pioglitazon

Mikael Lilja

Sammanfattning

Den glukossänkande effekten av sulfonylurea, repaglinid och pioglitazon förefaller vara jämförbar, medan framför allt biverkningsmönstret skiljer sig åt. Enbart för pioglitazon finns det en studie (PROACTIVE) som haft som primärt effektmått död och/eller allvarliga hjärt-kärlhändelser.

Sulfonylurea är i klinisk användning väl beprövat. Som huvudsaklig biverkan ses hypoglykemi, som kan vara allvarlig, samt viktuppgång.

Repaglinid har inga påtagliga fördelar gentemot sulfonylurea. Sannolikt finns en något lägre frekvens av allvarlig hypoglykemi än för sulfonylurea, vilket skulle kunna tala för repaglinid. En liknande viktuppgång ses som för sulfonylurea. Repaglinid är jämförelsevis lite studerat.

Pioglitazon har som huvudsaklig biverkan ödem och en större viktuppgång än olika jämförelsepreparat. En ökad förekomst av frakturer ses hos kvinnor som använder pioglitazon, men inte hos män. Förekomsten av allvarlig hjärtsvikt är troligen något ökad. PROACTIVE-studien visade positivt behandlingsresultat för det sekundära sammansatta effektmåttet död, hjärtinfarkt och stroke. Metaanalyser, även utan att inkludera PROACTIVE, talar för att substansen reducerar totalmortaliteten. För cancerinsjuknande är resultaten divergerande. Å ena sidan antyder metaanalyser en minskad generell förekomst av cancer, å andra sidan skulle förekomsten av blåscancer kunna vara ökad.

Sulfonylurea

Verkningsmekanism

Sulfonylurea sänker blodsockerhalten genom att öka betacellernas känslighet för glukos och därigenom öka insulinfrisättningen. Behandlingseffekten är därför beroende av att det finns en kvarvarande betacellskapacitet. Den blodsockersänkande effekten sitter i länge, cirka 24 timmar för glipizid som exempel.

Kliniska metabola effekter

Glukoskontroll

Enligt en metaanalys från 2011, vilken inkluderade studier som varat mer än tre månader, sänker sulfonylurea i genomsnitt HbA1c i samma omfattning (ungefär 10 mmol/mol) som metformin och de flesta andra glukossänkande läkemedel (1).

Blodtryck

En metaanalys visade på oförändrat systoliskt blodtryck vid tillägg av sulfonylurea till metformin jämfört med behandling med metformin enbart (2).

Lipider

Effekten av sulfonylurea på lipidstatus är ringa. HDL reduceras något ($-0,03$ mmol/l; konfidensintervall [KI] $-0,06$ till $-0,01$), medan övriga parametrar i lipidstatus inte påverkas (1,3).

Vikt

I en metaanalys med 5 000 patienter sågs en viktökning på i medeltal 2,7 kg för de patienter som behandlades med sulfonylurea jämfört med dem som behandlades med metformin. Behandling med metformin var viktneutral. Ingen skillnad i viktökning sågs mellan sulfonylurea och meglitinider, medan viktökningen med tiazolidindioner var 1,2 kg större än med sulfonylurea (1).

”Den glukossänkande effekten av sulfonylurea, repaglinid och pioglitazon förefaller vara jämförbar”

Biverkningar

Hypoglykemi

En metaanalys visade att sulfonylurea i monoterapi gav en ökad risk för hypoglykemi jämfört med metformin, tiazolidindioner, DPP-4-hämmare och liraglutid. Som exempel sågs en fyrfaldigt ökad förekomst av mild till måttlig hypoglykemi med sulfonylurea jämfört med metformin. Vid kombinationsbehandling med metformin och sulfonylurea sågs en sexfaldig ökning av mild till måttlig hypoglykemi jämfört med kombinationen av metformin och en tiazolidindion (1). Allvarlig och långdragen hypoglykemi förekommer oftare vid användning av sulfonylurea, framför allt hos äldre. I genomsnitt ökar risken mer än tre gånger vid behandling med sulfonylurea jämfört med andra perorala preparat och riskökningen var tiofaldig jämfört med DPP-4-hämmare (3). Riskfaktorer för allvarlig hypoglykemi är, förutom åldern, förekomst av komorbiditet såsom hjärtsvikt, njursvikt och nedsatt kognition samt om patienten tidigare haft allvarlig hypoglykemi (4).

Mikrovaskulära effekter

Risken för nefropati liksom för alla mikrovaskulära komplikationer var densamma för andra generationens sulfonylurea (vilket bland annat omfattar glibenklamid och glipizid) som för metformin (5).

Makrovaskulära effekter

Risken för icke fatale makrovaskulära händelser var densamma för andra generationens sulfonylurea som för metformin (5).

Effekt på mortalitet

I vissa observationsstudier har en högre mortalitet setts för sulfonylurea jämfört med för metformin (1). Studierna har haft en stor heterogenitet och tolkningen är därför osäker. En Cochrane-rapport från 2011, där studielängden på inkluderade studier varierade mellan 24 veckor och 10 år, har delat upp resultaten i olika generationer av sulfonylurea. Första generationens sulfonylurea används inte längre. Undersökningen visade ingen skillnad i mortalitet vid jämförelse mellan andra generationens sulfonylurea respektive metformin, tiazolidindioner, meglitinider eller inkretiner. Jämförelsestudier gentemot placebo var sparsamma. För tredje generationens sulfonylurea, som bland annat omfattar glimepirid, saknades underlag för att kunna göra en metaanalys (6).

”Behandlingseffekten av sulfonylurea och repaglinid är beroende av kvarvarande betacellskapacitet”

Repaglinid

Antalet studier med repaglinid i singelterapi eller i kombinationsbehandling är begränsat.

Verkningsmekanism

Repaglinid tillhör gruppen meglitinider som stimulerar insulinfrisättning på likartat sätt som sulfonylurea, även om de binder till en annan del av receptorn på betacellen. Behandlingseffekten är beroende av den kvarvarande betacellskapaciteten. Den kliniska effektdurationen är kortare än för sulfonylurea.

Kliniska metabola effekter**Glukoskontroll**

HbA1c-sänkningen var vid placebokontrollerade studier av samma storleksordning som för metformin och sulfonylurea (~10 mmol/mol) (7).

Lipider

En metaanalys konstaterade att det fanns för få studier för att dra några slutsatser om repaglinids effekt på lipidstatus (8).

Vikt

Viktökningen förefaller vara av samma storleksordning som för sulfonylurea, även om antalet studier är litet. Vid cirka 10 mmol/mols sänkning av HbA1c noterades 2–3 kilos viktuppgång (1,7).

Biverkningar**Hypoglykemi**

Antalet studier är ringa men en metaanalys har studerat hypoglykemiförekomst vid tilläggsbehandling till metformin. Meglitinider och sulfonylurea gav likartad ökning av frekvensen av hypoglykemi jämfört med tillägg av tiazolidindioner, DPP-4-hämmare eller GLP-1-analoger (9). Förekomsten av allvarlig hypoglykemi bland äldre, liksom bland personer som ibland hoppade över måltider, var lägre vid behandling med repaglinid jämfört med sulfonylurea (8).

Effekt på mortalitet

En Cochrane-rapport från 2007 hittade inga studier med mortalitet som primärt resultatmått (7). En dansk registerstudie från 2015 beskriver 57 000 patienter utan tidigare hjärtinfarkt eller stroke, som fått olika typer av sulfonylurea eller repaglinid som tillägg till metformin. Samma mortalitet sågs vid tillägg av repaglinid som vid tillägg av de flesta sulfonylurea, förutom glipizid som hade en något förhöjd totalmortalitet med risk ratio (RR) 1,16 (KI 1,02–1,32) (10).

Pioglitazon**Verkningsmekanism**

Pioglitazon tillhör gruppen tiazolidindioner och utövar sannolikt sin huvudsakliga effekt genom att minska insulinresistensen. Substansen aktiverar nukleärreceptorerna PPAR- γ , vilket ger ökad insulinkänslighet i lever-, fett- och skelettmuskelceller hos djur. Glukosproduktionen i levern reduceras och det perifera glukosupptaget ökas vid insulinresistens. Effekten av behandlingen sätter in relativt långsamt över 1–2 månaders tid.

Kliniska metabola effekter**Glukoskontroll**

Glukossänkningen är av samma storleksordning som den som uppnås med sulfonylurea eller metformin (1,9). En studie antyder en längre tid till terapivikt vid behandling med pioglitazon jämfört med olika perorala kontrollpreparat (11).

Blodtryck

En lätt sänkning av systoliskt blodtryck om cirka 1,5 mmHg har beskrivits (12).

Lipider

Tiazolidindioner i singelterapi höjde LDL-kolesterol med cirka 0,26 mmol/l och höjde i jämförelse med metformin eller andra generationens sulfonylurea HDL-kolesterol med cirka 0,08–0,13 mmol/l. Pioglitazon sänkte triglycerider med 0,29 mmol/l mer än metformin (8).

Vikt

Enligt en Cochrane-rapport gav pioglitazon i genomsnitt en viktökning med upp till 3,9 kg och en BMI-ökning på upp till 1,5 kg/m² (1,13).

Biverkningar**Hypoglykemi**

Jämfört med aktivt kontrollpreparat gav pioglitazon färre fall av hypoglykemi (13).

Övriga biverkningar**Ödem**

Pioglitazon ger en vätskeretention och en ökad förekomst av ödem med RR 2,86 (KI 2,14–3,18) jämfört med behandling med olika jämförelsepreparat (13). Risken för allvarlig hjärtsvikt var i en metaanalys förhöjd jämfört med kontrollpreparaten (hasard ratio [HR] 1,41; KI 1,14–1,76) (14).

Frakturer

Flera studier har visat på en förhöjd frakturfrekvens hos kvinnor vid behandling med såväl pioglitazon som med rosiglitazon. Enligt en metaanalys inkluderande båda dessa tiazolidindioner sågs hos kvinnor en ökad frakturrisik med *odds ratio* (OR) 2,23 (KI 1,65–3,01), medan risken hos män var opåverkad (OR 1,00; KI 0,73–1,39). Hos kvinnor sågs även en reducerad benmineraltätet i såväl höft som i ländrygg (15).

Cancer

En metaanalys med 13 000 patienter från olika randomiserade kontrollerade studier (RCT), de flesta med diabetes, har studerat förekomsten av cancer vid behandling med tiazolidindioner jämfört med placebo. Av patienterna med aktiv behandling hade 28 % fått pioglitazon och övriga rosiglitazon. Behandling åtföljdes av en reducerad risk för cancer med OR 0,85 (KI 0,73–0,98). Antalet rapporterade cancerfall var få, varför subgruppsanalyser på olika cancertyper eller olika behandling försvarades och var osäkra, men rosiglitazon hade en reducerad förekomst av tarmcancer och pioglitazon av bröstcancer. Vid behandling med pioglitazon sågs ingen ökad förekomst av blåscancer, dock med vida konfidensintervall (OR 2,05; KI 0,84–5,02) (16). En stor metaanalys med cirka två miljoner patienter, i huvudsak baserad på registerdata, har jämfört förekomsten av blåscancer

hos patienter med diabetes. I analysen jämfördes patienter som någon gång fått pioglitazon med dem som aldrig fått detta. Efter justering för ålder, kön och andra diabetesläkemedel sågs en ökad förekomst av blåscancer vid användning av pioglitazon med HR 1,21 (KI 1,07–1,36). Med längre tids användning av pioglitazon ökade insjuknandet i blåscancer. Efter 12–24 månaders användning sågs en riskökning på 33 % och efter mer än 24 månaders användning var riskökningen 48 % (17). Pioglitazon är kontraindicerat vid känd eller tidigare genomgången blåscancer.

”Framför allt skiljer sig biverkningsmönstret åt mellan läkemedlen”

Makrovaskulära effekter

PROACTIVE-studien visade 2005 en positiv behandlingseffekt för det sammansatta sekundära effektmåttet död, hjärtinfarkt och stroke (18). Studiens storlek gör att dess resultat i hög grad kommer att påverka metaanalyser som görs både för makrovaskulära komplikationer och för död, eftersom övriga studier är betydligt mindre. Enligt en metaanalys av Lincoff 2007 (14) sågs en lägre risk för akut hjärtinfarkt och stroke vid behandling med pioglitazon jämfört med de använda kontrollpreparaten. Mannucci gjorde 2008 en metaanalys (19) som delvis exkluderade PROACTIVE-studien på grund av dess storlek. Då PROACTIVE exkluderades kvarstod ingen skillnad i antalet icke dödliga hjärthändelser jämfört med kontrollpreparaten (RR 0,82; KI 0,55–1,23). Svagare bevisvärde har en metaanalys från 2016 baserad på tre registerstudier, som visade samma risk för hjärtinfarkt vid behandling med metformin som med pioglitazon (20).

Effekt på mortalitet

Lincoff beskrev en reducerad totalmortalitet med pioglitazon jämfört med behandling med jämförelsepreparaten, men återigen är PROACTIVE-studien dominerande när det gäller patientunderlaget (14). Mannucci kunde visa samma sak för diabetesstudier där mortalitet var rapporterad då PROACTIVE-studien på grund av sin storlek var exkluderad. RR var då 0,41 (KI 0,23–0,72) (19). En Cochrane-rapport från 2006 (13) identifierade ingen studie utöver PROACTIVE som haft mortalitet som primärt utfallsmått. PROACTIVE visade ingen skillnad i mortalitet, enbart för det sekundära sammansatta måttet död, hjärtinfarkt och stroke (18). Betydligt svagare bevisvärde har en registerstudie med över 56 000 patienter, som visade en reducerad totalmortalitet med HR 0,33 (KI 0,31–0,36) för pioglitazon jämfört med insulin (21).

Referenser

- Bennet WL, Marutor NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drugs combinations. *Ann Intern Med.* 2011;154(9):602-13.
- Zhang F, Xiang H, Fan Y, et al. The effect of sulfonylureas plus metformin on lipids, blood pressure, and adverse events in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine.* 2013;44(3):648-58.
- Monami M, Dicembrini I, Kundisova L, et al. A meta-analysis of the hypoglycaemic risk in randomized controlled trails with sulphonylureas in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(9):833-40.
- Braatvedt GD, Sykes AJ, Pannossian Z, et al. The clinical course of patients with type 2 diabetes presenting to the hospital with sulphonylurea-induced hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther.* 2014;16(10):661-6.
- Hemmingsen B, Schroll JB, Wetterslev J, et al. Sulphonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. *CMAJ Open.* 2014;2(3):E162-75.
- Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, et al. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:CD009008.
- Black C, Donnelly P, McIntyre L, et al. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2007;(2):Cd004654.
- Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medication for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2007;147(6):386-99.
- Liu SC, Tu YK, Chien MN, et al. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2014;14(9):810-20.
- Mogensen UM, Andersson C, Fosbøl EL, et al. Metformin in combination with various insulin secretagogues in type 2 diabetes and associated risk of cardiovascular morbidity and mortality—A retrospective nationwide study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;107(1):104-12.
- Stringer F, DeJongh J, Enya K, et al. Evaluation of the long-term durability and glycemic control of fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin for pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17(3):215-23.
- Belcher G, Lambert C, Goh KL. Cardiovascular effects of treatment of type 2 diabetes with pioglitazone, metformin and gliclazide. *Int J Clin Pract.* 2004;58(9):833-7.
- Richter B, Bandiera-Echtel E, Bergerhoff K, et al. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD006060.
- Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2007;298(10):1180-8.
- Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and the associated risk of pneumonia or lower respiratory tract infection: systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2011;66(5):383-8.
- Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Thiazolidinediones and cancer: results of a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Diabetol.* 2014;51(1):91-101.
- He S, Tang YH, Zhao G, et al. Pioglitazone prescription increases risk of bladder cancer in patients with type 2 diabetes: an updated meta-analysis. *Tumor Biol.* 2014;35(3):2095-102.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglit-Azone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279-89.
- Mannucci E, Monami M, Lammana C, et al. Pioglitazone and cardiovascular risk. A comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(12):1221-38.
- Pladevall M, Riera-Guardia N, Margulis AV. Cardiovascular risk associated with the use of glitazones, metformin and sulfonylureas: meta-analysis of published observational studies. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:14.
- Yang J, Vallariano C, Bron M, et al. A comparison of all-cause mortality with pioglitazone and insulin in type 2 diabetes: an expanded analysis from a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(11):2223-31.



Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdokument finns publicerade på iv.se/behandlingsrekommendationer

Akarbos

Björn Zethelius

Sammanfattning

Akarbos är användbart hos patienter där glukosstegringen ännu inte är uttalad, men akarbos har en något lägre glukossänkande effekt än metformin. Risken för hypoglykemi är mycket låg. Gastrointestinala biverkningar begränsar användbarheten.

Verkningsmekanism

Akarbos hämmar kompetitivt enzymet alfa-glukosidas som finns i tunntarmsepitelet, ett enzym som katalyserar nedbrytningen av polysackarider till absorberbara monosackarider. Akarbos tas direkt före måltid och leder till ett minskat och långsammare glukosupptag i tunntarmen vilket ger en lägre postprandiell glukosnivå och därmed en HbA1c-sänkning. Akarbos absorberas till liten andel, endast några få procent, och halveringstid i plasma är kort (4–10 timmar). Tjocktarmens bakterier hydrolyserar de icke absorberade kolhydraterna under samtidig riklig gasbildning.

Värdering

HbA1c sänks med i storleksordningen 0,5–0,8 procentenheter; 5–10 mmol/mol. Gastrointestinala (GI) biverkningar förekommer hos cirka 20 % av patienterna och begränsar användningen av akarbos (1). I kliniska prövningar har en stor andel av patienterna (30–40 %) avbrutit behandlingen på grund av GI-relaterade biverkningar, framförallt gasbildning.

En äldre metaanalys (2) har pekat på minskad förekomst av hjärtinfarkt vid behandling med akarbos. En långtidsstudie från Kina har indikerat minskad förekomst av kardiovaskulära komplikationer (3). En metaanalys av sju randomiserade studier (4) vid typ 2-diabetes och med duration längre än ett år (n = 2 180; 1 248 i akarbosarmen jämfört med 932 i placeboarmen) visade att akarbos jämfört med placebo har möjligt positiva effekter på kardiovaskulära händelser (HR = 0,65; 95 % KI 0,48–0,88; p = 0,006; 76 jämfört med 88). Det pågår en dubbelblind, randomiserad kontrollerad studie (5) inkluderande 7 500 patienter med sekundärpreventiv behandling för kranskärlssjukdom och nedsatt glukostolerans, där patienterna behandlas med akarbos respektive placebo (1:1). Patienterna kommer att följas avseende kardiovaskulära utfall under 7 års tid. Svenska registerstudier från Nationella Diabetesregistret påvisar en relativt begränsad användning av akarbos som tillägg till metformin.

Rekommendationer och användning

Akarbos är användbart hos patienter där glukosstegringen ännu inte är uttalad och hos obesa, då det inte höjer kroppsvikten. Akarbos kan användas i monoterapi eller i kombination med metformin, sulfonureider eller insulin. Tarmrelaterade biverkningar kan minimeras dels genom att starta med en låg dos och dels genom att dosökning sker relativt långsamt för att motverka förmodade GI-biverkningar och finna nivån där de kan accepteras av patienten. Akarbos är kontraindicerat vid svår njursvikt (estimerat GFR < 30 ml/min). Akarbos kan även ges till äldre och inskränkning i användning för äldre patienter föreligger inte. Risken för hypoglykemier är mycket låg.

”Akarbos är användbart hos patienter där glukosstegringen ännu inte är uttalad och hos obesa”

Tillägg under pressläggningstiden

Resultaten från ACE-studien (5) presenterades under slutet av pressläggningstiden för denna bakgrundsdokumentation. Studien visade ingen reduktion av risken för kardiovaskulära händelser men reducerade risken för utveckling av diabetes i populationen med nedsatt glukostolerans som studerades (6).

Referenser

1. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, O’Keefe JH. Acarbose: safe and effective for lowering postprandial hyperglycaemia and improving cardiovascular outcomes. *Open Heart*. 2015 Oct 19;2(1):e000327. doi: 10.1136/openhrt-2015-000327. Review.
2. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*. 2004 Jan;25(1):10-6.
3. Chen JM, Chang CW, Lin YC, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients: a nationwide seven-year follow-up study. *J Diabetes Res*. 2014;2014:812628. doi: 10.1155/2014/812628.
4. Gu S, Shi J, Tang Z, Sawhney M, et al. Comparison of glucose lowering effect of metformin and acarbose in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015 May 11;10(5):e0126704. doi: 10.1371/journal.pone.0126704. Review.
5. Holman RR, Bethel MA, Chan JC, et al.; ACE Study Group. Rationale for and design of the Acarbose Cardiovascular Evaluation (ACE) trial. *Am Heart J*. 2014 Jul;168(1):23-9.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2014.03.021.
6. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, Chiasson JL et al. See comment in PubMed Commons below *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Sep 12. pii: S2213-8587(17)30309-1. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30309-1. [Epub ahead of print]

SGLT-2-hämmare

Olov Rolandsson

Sammanfattning

Idag marknadsförs tre SGLT-2-hämmare (kanagliflozin, dapagliflozin och empagliflozin) som väsentligen är likvärdiga i sin effekt. Deras verkningsmekanism är att hämma reabsorptionen av glukos i njuren. SGLT-2-hämmares reduktion av HbA1c är likvärdig med andra orala glukossänkande läkemedel; därutöver reducerar SGLT-2-hämmare vikten och sänker blodtrycket. Behandling med empagliflozin och kanagliflozin kan bidra till förbättrad överlevnad hos patienter med hög risk för hjärt-kärlsjukdom. SGLT-2-hämmare uppvisar ungefär samma risk för hypoglykemi som andra orala glukossänkande läkemedel. Genom sin verkningsmekanism kan SGLT-2-hämmare bidra till ökad törst och större urinmängder. Övriga biverkningar är framför allt genitala candidainfektioner. Det har också rapporterats fall av euglykemisk diabetesketoacidosis och en liten ökning av amputationer och frakturer.

Introduktion

SGLT-2-hämmare introducerades i Europa 2012 med indikationen att förbättra glukoskontroll vid typ 2-diabetes hos vuxna, som monoterapi eller i kombination med andra orala glukossänkande läkemedel och insulin. I Sverige marknadsförs tre SGLT-2-hämmare (kanagliflozin, dapagliflozin och empagliflozin). Vid Socialstyrelsens uppdatering av de nationella riktlinjerna för diabetesvård 2017 gavs SGLT-2-hämmare en högre prioritet jämfört med tidigare rekommendationer för patientgruppen med typ 2-diabetes och manifest hjärt-kärlsjukdom (1). I samband med en större översyn 2014 konstaterade man att det fanns ett starkt vetenskapligt stöd för att SGLT-2-hämmare i monoterapi eller i kombination med metformin medförde en sänkning av HbA1c samt reducerade vikten vid otillräcklig glukoskontroll vid typ 2-diabetes (2).

Verkningsmekanism

I njuren resorberas glukos bland annat med hjälp av enzymet natrium-glukos-kotransportör 2 (*sodium-glucose linked transporter 2*; SGLT-2). SGLT-2-hämmare blockerar reabsorptionen av filtrerat glukos vilket medför glukosuri som leder till en sänkning av blodglukos. Den ökade koncentrationen av glukos i urinen leder till polyuri och vikt-förlust. Det finns även ett liknande enzym i mag-tarmkanalen, SGLT-1, som hämmas endast av kanagliflozin. Effekten av kanagliflozin på SGLT-1 är dock mycket kortvarig och kräver höga doser av läkemedlet.

Kliniska metabola effekter

Glukoskontroll

Socialstyrelsens riktlinjer. I den systematiska översikt (3) som låg till grund för Socialstyrelsens rekommendationer fann man att SGLT-2-hämmare hade en HbA1c-sänkande effekt på cirka 8,6 mmol/mol jämfört med placebo men att effekten var i paritet med andra orala blodglukossänkande läkemedel (3). Socialstyrelsen fann vidare att SGLT-2-hämmare i kombination med metformin reducerade HbA1c med cirka 5,9 till 8,6 mmol/mol. Efter Socialstyrelsens genomgång av litteraturen har inga nya systematiska översikter tillkommit. Istället har det utförts indirekta metaanalyser (4,5), en metod som har sina begränsningar (6).

En indirekt metaanalys (7) inkluderade randomiserade studier av patienter som antingen använt SGLT-2-hämmare i monoterapi eller som tillägg till metformin. Studietiden var mer än 24 veckor och utfallen var förändring i HbA1c från utgångsvärdet eller att ha nått målvärdet < 7 % i HbA1c. Man noterade även ifall det skett förändringar i vikt eller i systoliskt blodtryck. Analysen visade att kanagliflozin (300 mg) reducerade HbA1c lite mer (medelvärdeskillnad 2 till 7 mmol/mol HbA1c) jämfört med övriga SGLT-2-hämmare (dapagliflozin och empagliflozin). Effekten av SGLT-2-hämmare i kombination med metformin var likartad mellan de tre SGLT-2-hämmarna (7).

”SGLT-2-hämmares reduktion av HbA1c är likvärdig med andra orala glukossänkande läkemedel”

I en nyligen publicerad indirekt metaanalys där man inkluderat 39 randomiserade kontrollerade studier som endast studerat effekten av SGLT-2-hämmare som använts i högsta tillåtna dos (kanagliflozin 300 mg, dapagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg) fann man att samtliga SGLT-2-hämmare sänkte HbA1c jämfört med placebo men att det fanns tecken till publikationsbias (8). I de högsta doserna sänkte SGLT-2-hämmare HbA1c obetydligt bättre (-2; 95 % KI -3 till -1 mmol/mol HbA1c) jämfört med andra orala blodglukossänkande läkemedel, men resultatet drevs av skillnaden mellan SGLT-2-hämmare och DPP-4-hämmare (8).

Det finns en publicerad indirekt metaanalys där man även inkluderat behandling med insulin (9). Det primära utfallet i metaanalysen var kardiovaskulär död medan total dödlighet, allvarliga sidoeffekter, hjärtinfarkt, stroke, förändring i HbA1c, hypoglykemi, viktförändring och behandlingssvikt var sekundära utfall. De inkluderade läkemedlen var SGLT-2-hämmare, metformin, sulfonylurea, tiazolidindioner, DPP-4-hämmare, GLP-1-receptoragonister, insulin, meglitinider och α -glukosidashämmare. Samtliga 301 inkluderade studier hade pågått i minst 24 veckor. Enligt metaanalysen fanns begränsat underlag för att göra en hierarkisk ordning av läkemedlen men man konstaterade att insulin och SGLT-2-hämmare inte uppvisade någon signifikant skillnad avseende reduktion av HbA1c jämfört med metformin (9).

Blodtryck

I samband med registrering av godkännande av SGLT-2-hämmare rapporterade samtliga företag att deras preparat sänkte både systoliskt och diastoliskt blodtryck jämfört med placebo men även som tillägg till andra orala glukossänkande läkemedel.

I den metaanalys av Vasilakou och medarbetare (3) som låg till grund för Socialstyrelsens rekommendationer fann man att SGLT-2-hämmare sänkte både systoliskt (viktad medelvärdeskillnad $-3,77$ mmHg; 95 % KI $-4,65$ till $-2,90$) och diastoliskt blodtryck (viktad medelvärdeskillnad $-1,75$ mmHg; 95 % KI $-2,27$ till $-1,23$) jämfört med placebo men även jämfört med andra orala glukossänkande läkemedel (viktad medelvärdeskillnad systoliskt blodtryck $-4,45$ mmHg; 95 % KI $-5,73$ till $-3,18$; viktad medelvärdeskillnad diastoliskt blodtryck $-2,01$ mmHg; 95 % KI $-2,62$ till $-1,39$). Författarna framhöll dock risken för bias i dessa jämförelser.

SGLT-2-hämmarnas blodtryckssänkande effekt jämfört med placebo och andra orala glukossänkande läkemedel har även påvisats vid indirekta metaanalyser (7,8,10). Den rapporterade effekten på blodtrycket skilde sig dock mellan dessa studier vilket understryker att man bör vara försiktig i sin tolkning av indirekta jämförelser.

Lipider

I en indirekt metaanalys jämförde man effekten av SGLT-2-hämmare mot placebo samt sulfonylurea och DPP-4-hämmare (8). Vid jämförelse mot placebo fann man att triglycerider ($-0,21$ mmol/l; 95 % KI $-0,30$ till $-0,12$) minskar vid behandling med kanagliflozin, men inte vid behandling med dapagliflozin eller empagliflozin. LDL-kolesterol ökade ($0,19$ mmol/l; 95 % KI $0,11$ till $0,26$) liksom HDL-kolesterol ($0,07$ mmol/l; 95 % KI $0,06$ till $0,09$) vid behandling med kanagliflozin. En liknande effekt kunde observeras vid behandling med empagliflozin (LDL $0,06$ mmol/l; 95 % KI $0,01$ till $0,11$; HDL $0,04$ mmol/l; 95 % KI $0,02$ till $0,06$) men inte vid behandling med dapagliflozin. Vid en jämförelse mellan SGLT-2-hämmare, sulfonylurea och DPP-4-hämmare ökade både HDL- och LDL-kolesterol vid behandling med SGLT-2-hämmare medan det inte fanns någon skillnad i effekt på triglycerider (8).

Vikt

I samband med registrering av godkännande av SGLT-2-hämmare rapporterade samtliga företag att SGLT-2-hämmare reducerade vikten jämfört med placebo men även som tillägg till andra orala glukossänkande läkemedel.

I Socialstyrelsens utvärdering (2) rapporterades att SGLT-2-hämmare sänkte vikten jämfört med placebo samt att SGLT-2-hämmare även reducerade vikten vid tillägg till metformin.

Indirekta metaanalyser har också visat att SGLT-2-hämmare sänker vikten mer än placebo (11) och även jämfört med andra orala glukossänkande läkemedel såsom sulfonylurea, pioglitazon och sitagliptin (11) samt metformin (8).

”SGLT-2-hämmare medför samma risk för hypoglykemi som andra orala glukossänkande läkemedel”

Biverkningar

Hypoglykemi

I sina senaste rekommendationer bedömde Socialstyrelsen att SGLT-2-hämmare medförde samma risk för hypoglykemi som andra orala glukossänkande läkemedel, både som monoterapi och som kombinationsterapi.

I en indirekt metaanalys som inkluderade 37 randomiserade kontrollerade studier fann man att kanagliflozin gav en ökad risk för hypoglykemi jämfört med placebo (kanagliflozin 100 mg odds ratio 1,5; 95 % KI 1,3 till 1,8; kanagliflozin 300 mg odds ratio 1,6; 95 % KI 1,3 till 1,9) men även en ökad risk jämfört med dapagliflozin och empagliflozin (12).

Övriga biverkningar

Genom sin verkningsmekanism kan användning av SGLT-2-hämmare leda till polyuri och törst. Vidare noterades vid registrering av godkännande av SGLT-2-hämmare att det förelåg en ökad risk för bland annat nasofaryngit och genitala infektioner framför allt orsakade av svamp. Samtliga företag rapporterade att avbrott i läkemedelsbehandlingen inte skilde sig mellan SGLT-2-hämmare och placebo.

I en indirekt metaanalys som inkluderade 38 randomiserade kontrollerade studier utvärderades säkerheten med SGLT-2-hämmare. Studien fann att genitala infektioner var överrepresenterade vid användning av SGLT-2-hämmare medan antalet fall med acidosis var för litet för att kunna utvärderas (12). Samma resultat återfanns i en systematisk översikt inkluderande 57 randomiserade studier plus tillgänglig information från tillståndsgivande myndigheter i USA och Europa (13).

I maj 2015 gick *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) ut med en varning om att det förelåg en ökad risk för euglykemisk diabetesketoacidosis (euDKA) samt allvarliga urinvägsinfektioner vid användning av SGLT-2-hämmare. I februari 2016 publicerade den europeiska läkemedelsmyndigheten *European Medicines Agency* (EMA), efter en genomförd granskning, rekommendationer för att minimera risken för euDKA vid behandling med SGLT-2-hämmare.

I en systematisk översikt inkluderande 14 studier gällande incidens av euDKA vid behandling med SGLT-2-hämmare återfanns 34 patienter med typ 1- eller typ 2-diabetes som drabbats av euDKA (14). Av de 34 patienterna var 25 klassificerade som typ 2-diabetes medan 9 hade typ 1-diabetes. Vid genomgång av dessa 34 fall fann man vissa potentiellt utlösande faktorer. Nio av de 25 patienterna med typ 2-diabetes diagnostiserades med latent autoimmun diabetes hos vuxna (på engelska förkortat LADA) strax efter episoden med euDKA. Andra utlösande faktorer var större kirurgiska ingrepp, infektion och upphörd behandling/dosreduktion av insulin (14). FDA utfärdade 2015 en varning för ökad risk för frakturer vid behandling med kanagliflozin och EMA utfärdade 2017 en varning för en möjlig ökad risk för amputation, framför allt av tår, i samband med behandling med SGLT-2-hämmare.

Vaskulära effekter och effekt på mortalitet

I en nyligen publicerad systematisk översikt studerades SGLT-2-hämmares effekt på kardiovaskulär sjukdom och död (13). Studien inkluderade 57 randomiserade studier (33 385 deltagare) plus tillgänglig information från sex ansökningar (37 525 deltagare) till tillståndsgivande myndigheter i USA och Europa. Studien inkluderade behandling med kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin och ipragliflozin, det senare bara registrerat i Japan. Studierna var alla randomiserade och de flesta var dubbelblindade. Medelåldern varierade mellan 48 och 68 år och andelen kvinnor var 14–56 %. Majoriteten (47 av 57) var placebokontrollerade studier, fyra studier hade en annan aktiv glukossänkande behandling och sex studier inkluderade både placebo och aktiv glukossänkande behandling i sin kontrollgrupp (5).

Det primära utfallet var större kardiovaskulära händelser (*major adverse cardiovascular events* – MACE) definierat som kardiovaskulär död, icke dödlig hjärtinfarkt eller icke dödlig stroke. Sekundära utfall var instabil angina pectoris, hjärtsvikt och total dödlighet. Man fann att SGLT-2-hämmare minskade risken för MACE (relativ risk 0,84; 95 % KI 0,75 till 0,95), kardiovaskulär död (relativ risk 0,63; 95 % KI 0,51 till 0,77), hjärtsvikt (relativ risk 0,65; 95 % KI 0,50 till 0,85) och total dödlighet (relativ risk 0,71; 95 % KI 0,61 till 0,83). Man noterade ingen riskminskning för instabil angina pectoris medan det noterades en ökad risk för icke dödlig stroke (relativ risk 1,30; 95 % KI 1,00 till 1,68). Författarna noterade dock att det mesta av resultaten drevs av behandling med empagliflozin.

EMPA-REG OUTCOME-studien (15) var en dubbelblindad, randomiserad placebokontrollerad studie som inkluderade patienter med typ 2-diabetes som hade förhöjd kardiovaskulär risk. Syftet var att studera effekten av empagliflozin avseende kardiovaskulära händelser. Studiedeltagarna (n = 7 020)

randomiserades till antingen behandling med empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg eller placebo och mediantiden för observation var 3,1 år. Deltagarna var i medeltal 63 år, majoriteten (~70 %) var män, de flesta hade bekräftad kranskärlssjukdom (~75 %) och deras BMI var i medeltal 30. Majoriteten (~57 %) hade haft diabetes mer än 10 år och deras HbA1c var i medeltal 8 % (64 mmol/mol). Resultaten visade att behandling med empagliflozin minskade risken för kardiovaskulär död (risk ratio 0,62; 95 % KI 0,49 till 0,77), total dödlighet (risk ratio 0,68; 95 % KI 0,57 till 0,82) och risk för sjukhusvård på grund av hjärtsvikt (risk ratio 0,65; 95 % KI 0,50 till 0,85).

”Genom sin verkningsmekanism kan användning av SGLT-2-hämmare leda till polyuri och törst”

Effekten av kanagliflozin avseende kardiovaskulära händelser rapporterades nyligen i CANVAS Program-studien (16) som hade en avancerad studiedesign då den bestod av två studier, CANVAS och CANVAS-R, som slagits samman till en studie. CANVAS startade 2009 och hade som primärt utfall det sammanslagna måttet: kardiovaskulär död, icke dödlig hjärtinfarkt eller stroke. Deltagarna randomiserades i ett ratio av 1:1:1 till en behandling med antingen kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg eller placebo. CANVAS-R, som startade 2013, hade som primärt utfall progression av albuminuri och hade ett sekundärt utfall liknande det i CANVAS. I CANVAS-R randomiserades deltagarna i ett ratio av 1:1 till behandling med antingen placebo eller kanagliflozin 100 mg som kunde titreras upp till 300 mg per dag. I samråd med FDA beslöts det att dessa två studier kunde slås samman för att undersöka om behandling med kanagliflozin reducerade antalet kardiovaskulära händelser. CANVAS Program inkluderade sammanlagt 10 142 deltagare, alla med typ 2-diabetes med ett HbA1c mellan $\geq 7,0$ % (53 mmol/mol) och $\leq 10,5$ % (91,3 mmol/mol). Deltagarna skulle antingen vara över 30 år och haft en symtomatisk hjärt-kärlhändelse eller vara över 50 år och ha två eller fler riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom. Medelåldern kom att bli 63,3 år, 35,8 % var kvinnor, diabetesdurationen var i medeltal 13,5 år, 65 % hade haft en kardiovaskulär händelse och mediantiden för uppföljning blev 126,1 veckor. Studien visade att de som behandlats med kanagliflozin drabbades av färre sammanslagna utfall jämfört med placebo (26,9 mot 31,5 deltagare med ett utfall per 1 000 patientår; HR 0,86; 95 % KI 0,75 till 0,97; p = 0,02). CANVAS Program kunde däremot inte påvisa reduktion i total mortalitet. Den kunde påvisa att färre i kanagliflozingroupen uppnådde kompositutfallet > 40 % reduktion av eGFR, njurtransplantation eller njurrelaterad död (HR 0,60; 95 % KI 0,47 till 0,77).

Bland allvarliga biverkningar noterades en ökad risk för amputationer (6,3 mot 3,4 deltagare per 1 000 patientår; HR 1,97; 95 % KI 1,41 till 2,75) och frakturer (15,4 mot 11,9 deltagare per 1 000 patientår; $p = 0,02$) i kanagliflozingruppen jämfört med placebo. Under 2019 beräknas DECLARE-studien (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*) att avslutas. Den kommer att randomisera cirka 17 000 patienter med typ 2-diabetes, med eller utan föregående hjärt-kärlsjukdom, till behandling med dapagliflozin 10 mg eller placebo med det primära utfallet kardiovaskulär död, icke dödlig hjärtinfarkt eller icke dödlig stroke.

Referenser

1. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för diabetesvård – Stöd för styrning och ledning. 2017. Hämtad från: <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/20633/2017-5-31.pdf>
2. Socialstyrelsen. Typ 2-diabetes med livsstilsbehandling och otillräcklig glukoskontroll. 2014. Hämtad från: <http://www.socialstyrelsen.se/nationellriktlinjerfordiabetesvard/sokiriktlinjerna/typ2-diabetesmedlivsstilsbehan7>
3. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):262-74. Epub 2013/09/13.
4. Sutton A, Ades AE, Cooper N, et al. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics.* 2008;26(9):753-67.
5. Ahmann A. Combination therapy in type 2 diabetes mellitus: adding empagliflozin to basal insulin. *Drugs Context.* 2015;4:212288. Epub 2015/12/04.
6. Ioannidis JP. Indirect comparisons: the mesh and mess of clinical trials. *Lancet.* 2006;368(9546):1470-2. Epub 2006/10/31.
7. Shyangdan DS, Uthman OA, Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2016;6(2):e009417. Epub 2016/02/26.
8. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, et al. Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166125. Epub 2016/11/12.
9. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, et al. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Jama.* 2016;316(3):313-24. Epub 2016/07/21.
10. Mearns ES, Saulsberry WJ, White CM, et al. Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in Type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabet Med.* 2015;32(12):1530-40. Epub 2015/06/25.
11. NICE. 2016. Hämtad från: www.nice.org.uk/guidance/ta390/chapter/3-Evidence
12. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2016;18(8):783-94. Epub 2016/04/10.
13. Wu JH, Foote C, Blomster J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The lancet Diabetes & endocrinology.* 2016;4(5):411-9. Epub 2016/03/25.
14. Burke KR, Schumacher CA, Harpe SE. SGLT2 Inhibitors: a systematic review of diabetic ketoacidosis and related risk factors in the primary literature. *Pharmacotherapy.* 2016. Epub 2016/12/09.
15. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine.* 2015;373(22):2117-28. Epub 2015/09/18.
16. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine.* 2017;377(7):644-57. Epub 2017/06/13.



Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdokument finns publicerade på lv.se/behandlingsrekommendationer

Inkretinbaserad behandling av typ 2-diabetes – DPP-4-hämmare och GLP-1-receptoragonister

Magnus Löndahl

Sammanfattning

Dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4)-hämmare och glukagonlik peptid-1 (GLP-1)-receptoragonister (GLP-1-RA) är viktiga tillskott till behandlingsarsenalen av typ 2-diabetes. Läkemedlens interaktion i ett funktionsnedsatt system leder till en glukosberoende plasmaglukossänkning genom bland annat ökad frisättning av insulin och minskad frisättning av glukagon.

DPP-4-hämmare, som intas peroralt och i kliniska studier sänker HbA_{1c} med i snitt cirka 7 mmol/mol kan användas vid terminal njursvikt. GLP-1-RA injiceras subkutant och sänker HbA_{1c} med drygt 10 mmol/mol. Effekten varierar mellan olika läkemedel och patientpopulationer. Några GLP-1-RA kan användas ned till eGFR 30 ml/min.

Läkemedlen orsakar i sig inte hypoglykemi. Vikt-reduktion ses vid behandling med GLP-1-RA, medan DPP-4-hämmare är viktneutrala. DPP-4-hämmare tolereras generellt väl, medan gastrointestinala biverkningar i form av illamående, kräkningar och diarré är mer frekvent associerade med GLP-1-RA-behandling.

De kardiovaskulära säkerhetsstudier som hittills publicerats anger att läkemedlen är kardiovaskulärt säkra. Resultatet av LEADER-studien indikerar att behandling med GLP-1-receptoragonisten liraglutid skyddar mot kardiovaskulär händelse och död hos individer med typ 2-diabetes och etablerad kardiovaskulär sjukdom. Effekten synes i studien vara mest uttalad hos de överviktiga och de med nedsatt njurfunktion.

Även om incidensen av pankreatit och pankreascancer är låg i såväl kliniska studieprogram som i biverkningsregister, är det ännu inte helt klarlagt huruvida en kausal association föreligger mellan behandling och insjuknande. Utifrån tillgängliga säkerhetsdata får sammantaget behandling med DPP-4-hämmare och GLP-1-RA anses vara säker. Ur effekt- och biverkningsperspektiv värderas varje läkemedel enskilt och vare sig nytta eller risk hos enskilda läkemedel kan idag betraktas som klasseffekter.

Att kombinera DPP-4-hämmare och GLP-1-RA tillför ingen känd klinisk nytta.

Inledning

Glukagonliknande peptid 1 (GLP-1) är ett inkretinhormon, vars frisättning från celler i tunntarmen stimuleras av peroralt glukosintag (1). Hormonet har flertalet gynnsamma effekter för personer med typ 2-diabetes, inkluderande glukosberoende ökad insulinfrisättning, glukosberoende minskad glukagonfrisättning, fördröjd magsäckstömning och minskad aptit (2). I djurmodeller har en betacellsskyddande effekt kunnat påvisas. Typ 2-diabetes är associerat med försämrad GLP-1-respons vid peroralt glukosintag och genom infusion med humant GLP-1 har man kunnat påvisa reverserad GLP-1-effekt hos individer med typ 2-diabetes (3,4). Då hormonets mycket korta halveringstid begränsar dess kliniska användbarhet, har två andra behandlingsstrategier utvecklats för att farmakologiskt utnyttja effekterna av ökad GLP-1-receptoraktivering hos individer med typ 2-diabetes. Dels läkemedel som direkt stimulerar GLP-1-receptorn och har längre halveringstid än det kroppsegna hormonet, så kallade GLP-1-receptoragonister (GLP-1-RA), dels läkemedel som förhindrar nedbrytning och inaktivering av kroppseget GLP-1, så kallade dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4)-hämmare (5,6).

”Inkretinhormonet GLP-1 har mycket kort halveringstid vilket begränsar dess kliniska användbarhet”

Behandling med såväl GLP-1-RA som DPP-4-hämmare reducerar HbA_{1c} utan ökad risk för hypoglykemi (7). Då GLP-1-receptorer föreligger i flertalet vävnader och då DPP-4-hämmarnas nedbrytande och inaktiverande effekter inte enbart är begränsade till inkretinhormoner, är det möjligt att dessa läkemedel kan ha andra effekter utöver glukos- och viktkontroll (2, 8).



Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdocument finns publicerade på lv.se/behandlingsrekommendationer

Tabell I. Generella skillnader och likheter mellan DPP-4-hämmare och GLP-1-RA.

	DPP-4-hämmare	GLP-1-RA
Behandlingsindikation	Dysreglerad typ 2-diabetes	Dysreglerad typ 2-diabetes
Struktur	Små molekyler	Proteiner
Mekanism	Hämning av nedbrytningen av kroppseget GLP-1	Direkt aktivering av receptorer för GLP-1
GLP-1-receptoraktivering	Fysiologisk	Farmakologisk
Administrerings sätt	Oralt	Subkutant
Duration	Från del av dag upp till en dag	Från del av dag upp till en vecka
Insulinsekretion	Stimulerad	Stimulerad
Glukagonsekretion	Hämmad	Hämmad
Reduktion av blodglukos, fasta	Cirka 1 mmol/l	Cirka 1–2 mmol/l
Reduktion av blodglukos, postprandiellt	Måttlig	Hög
Sänkning av HbA1c	Måttlig, i snitt cirka 7 mmol/mol	Hög, i snitt drygt 10 mmol/mol
Hypoglykemi	Låg risk	Låg risk
Påverkan på vikt	Neutralt	Viktnskning, i snitt 2–3 kg
Vanliga biverkningar	Inga	Gastrointestinala

Det föreligger skillnader i behandlingseffekter mellan GLP-1-RA och DPP-4-hämmare, men också mellan olika läkemedel i de enskilda grupperna. I det följande diskuteras likheter och skillnader mellan de olika läkemedelsgrupperna, samt deras möjliga plats i behandlingsarsenalen för typ 2-diabetes. För generella skillnader och likheter mellan DPP-4-hämmare och GLP-1-RA, se Tabell I. För de inkretinbaserade läkemedel som är tillgängliga i Sverige idag, status för deras kardiovaskulära säkerhetsstudier och deras möjliga användning vid njurfunktionsnedsättning, se Tabell II.

DPP-4-hämmare

DPP-4-hämmare administreras oralt. Fyra DPP-4-hämmare är godkända för användning i Sverige; linagliptin, saxagliptin, sitagliptin och vildagliptin. Deras kemiska strukturer skiljer sig markant åt, vilket påverkar farmakokinetik och dosering och kan påverka läkemedlets specificitet, tolerabilitet och säkerhetsprofil (9). Samtliga DPP-4-hämmare är godkända för såväl monoterapi som för kombinationsbehandling med andra glukossänkande läkemedel, se respektive läkemedels produktresumé.

Glukossänkande effekt

De i Sverige godkända DPP-4-hämmarna har en likartad glukossänkande effekt (10). Läkemedlen reducerar DPP-4-aktiviteten med drygt 80 %, vilket höjer GLP-1-koncentrationen upp till tre gånger, det vill säga att den vid behandling är väsentligen inom fysiologiska nivåer (10). Vid monoterapi sjunker HbA1c i snitt cirka 7 mmol/mol jämfört med placebo.

Viktreducerande effekt

DPP-4-hämmare är att betrakta som viktneutrala.

Säkerhet och tolerabilitet

DPP-4-hämmare tolereras generellt väl och risken för hypoglykemi är mycket liten (11). När läkemedlet adderas till pågående sulfonylea- eller insulinbehandling bör dosminskning av de senare övervägas för att undvika hypoglykemi, såvida inte en dysreglerad metabol situation kompenserar för denna ökade risk.

Sammantaget är antalet redovisade oönskade händelser i kliniska studier för DPP-4-hämmare jämförbart med placebo. Tidiga studier indikerade att behandling med DPP-4-hämmare ökade risken för infektioner, framför allt i de övre luftvägarna, och en möjlig negativ inverkan på immunförsvaret diskuterades. Senare analyser av större datamängder har inte kunnat bekräfta detta. Baserat på data ur biverkningsregister har det förelegat en misstanke om en koppling mellan sitagliptinbehandling och insjuknande i pankreatit eller pankreascancer (12). Validiteten i dessa data har kritiserats och 2014 fastställde FDA och EMA gemensamt att då tillgänglig dokumentation inte stödde förekomst av en kausal association mellan DPP-4-hämmare och insjuknande i pankreatit/pankreascancer (13). Ur ett kliniskt perspektiv tillråds dock försiktighet vid eventuell insättning till patienter med anamnes på pankreatit och om individ med pågående behandling med DPP-4-hämmare insjuknar i pankreatit rekommenderas seponering utan återinsättning.

Tabell II. Inkretinbaserade läkemedel godkända i Sverige idag, status för deras kardiovaskulära säkerhetsstudier och möjliga användning vid njurfunktionsnedsättning.

	Vanlig dos	Njurfunktionsnedsättning	Kardiovaskulär säkerhet
DPP-4-hämmare			
Sitagliptin	100 mg × 1	Kan användas t.o.m. dialys, dosjustering rekommenderas	TECOS-studien, 14 671 patienter med hög kardiovaskulär risk, medeluppföljningstid 3 år. Kardiovaskulärt säker att använda.
Linagliptin	5 mg × 1		CARMELINA- och CAROLINA-studierna pågår.
Saxagliptin	5 mg × 1	Kan användas t.o.m. dialys, dosjustering rekommenderas	SAVOR-TIMI 53, 16 492 patienter med hög kardiovaskulär risk, medeluppföljningstid 2,1 år. Kardiovaskulärt säker att använda avseende kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och strokeinsjuknande. Ökad förekomst av sjukhusinläggning för hjärtsvikt.
Vildagliptin	5 mg × 1	Kan användas t.o.m. dialys.	
GLP-1-RA			
Exenatid	10 µg × 2, startdos 5 µg × 2	GFR > 30, överväg dosminskning.	
Lixisenatid	20 µg × 1, startdos 10 µg × 2	GFR > 30	ELIXA-studien, 6 068 patienter med akut koronart syndrom, medeluppföljningstid 2,1 år. Kardiovaskulärt säkert att använda.
Liraglutid	3,0 mg × 1, startdos 0,6 mg × 1	GFR > 30	LEADER-studien, 9 340 patienter varav 82,3 % med kardiovaskulär sjukdom och resterande med hög kardiovaskulär risk, medeluppföljningstid 3,8 år. Reduktion av insjuknande i hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död (NNT 66/3 år). Det positiva studieresultatet sågs hos deltagarna med etablerad kardiovaskulär sjukdom. Kardiovaskulärt säkert att använda hos patienter med hög kardiovaskulär risk utan etablerad sjukdom.
Exenatid veckoberedning	2 mg en gång per vecka	GFR > 50	Läkemedlet är kardiovaskulärt säkert att använda enligt EXSCEL-studien som presenterades på EASD 14 september 2017 (31).

Kardiovaskulär nytta och risk

Grundforskning indikerar att inkretinbaserad behandling kan förbättra myokard- och endotelfunktionen och skydda myokardiet mot skada. DPP-4-hämmare har en vasodilaterande effekt, men kompensatoriska mekanismer medför att läkemedelsgruppens effekt på systoliskt och diastoliskt blodtryck är neutral. Metaanalyser av tillgängliga randomiserade studier har visat lovande resultat med lägre förekomst av kardiovaskulärt insjuknande och död hos de som randomiserats till DPP-4-hämmare. Resultatet bör tolkas med försiktighet eftersom antalet händelser är relativt litet och studielängden i flertalet av studierna understiger ett år. På senare år har stora populationsbaserade registerstudier, bland annat från Sverige, visat att patienter med typ 2-diabetes som erhållit DPP-4-hämmare som andra linjens behandling i lägre grad drabbats av kardiovaskulär händelse eller död.

Dessa gynnsamma effekter har inte kunnat påvisas i de tre kardiovaskulära säkerhetsstudier som hittills publicerats. I SAVOR-TIMI 52-studien randomiserades 16 492 patienter med kardiovaskulär sjukdom eller hög kardiovaskulär risk till saxagliptin eller placebo och följdes i 2,1 år (14). Det primära resultatet, kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke, skilde sig inte mellan grupperna (7,3 respektive 7,2 %). Däremot sågs en ökad inläggning på grund av hjärtsvikt i saxagliptingruppen (3,5 respektive 2,8 %, $p < 0,01$), men någon ökad mortalitet sekundärt till hjärtsvikt förelåg inte. I TECOS-studien randomiserades 14 671 patienter till sitagliptin eller placebo och följdes i 3 år (15). Studien är helt neutral avseende samtliga kardiovaskulära resultat. Essentiellt i sammanhanget är att studierna är designade för att utvärdera om läkemedlet är kardiovaskulärt farliga att använda, inte för att påvisa förekomst av eventuell kardiovaskulär nytta. Den tredje publicerade kardiovaskulära säkerhetsstudien visade att alogliptin är kardiovaskulärt säkert att använda (16).

GLP-1-receptoragonister

De idag tillgängliga GLP-1-RA administreras subkutant. Kliniska studier med peroral GLP-1-RA pågår, men denna beredningsform är idag inte tillgänglig. Fyra GLP-1-RA-substanser är godkända i Sverige; dulaglutid, exenatid, liraglutid och lixisenatid. Precis som för DPP-4-hämmarna föreligger stora strukturella skillnader mellan olika GLP-1-RA. Till exempel baseras exenatid och lixisenatid på exendin-4 från saliven hos ödlan *Heloderma suspectum*, medan liraglutid och dulaglutid utgörs av modifieringar av humant GLP-1. Liksom för DPP-4-hämmare påverkar skillnaderna i kemisk struktur såväl farmakokinetik som dosering och kan påverka läkemedlets specificitet, tolerabilitet och säkerhetsprofil (17).

GLP-1-RA delas in i kortverkande och långverkande. Till de kortverkande hör exenatid ($T_{1/2} = 3$ timmar) som injiceras två gånger dagligen och lixisenatid ($T_{1/2} = 2,4$ timmar) som injiceras en gång dagligen, företrädesvis på morgonen. Till de långverkande hör liraglutid, som injiceras 1 gång dagligen, veckoberedningen av exenatid samt dulaglutid. Vid behandling uppnås en farmakologisk plasmakoncentration av GLP-1-RA (17).

”De idag tillgängliga GLP-1-RA administreras subkutant”

Glukossänkande effekt

GLP-1-RA sänker i snitt HbA1c med drygt 10 mmol/mol jämfört med placebo, men den HbA1c-sänkande effekten varierar utifrån vilken GLP-1-RA och dos det är, vilket utgångs-HbA1c som föreligger samt förekomst av annan plasmaglukossänkande behandling (17,18). De kortverkande GLP-1-RA har störst effekt på postprandiell plasmaglukosnivå, medan de långverkande påverkar plasmaglukosnivån både vid fasta och postprandiellt (18). De senare leder därmed till en mer uttalad HbA1c-reduktion. I jämförande studier mellan kortverkande exenatid och exenatid veckoberedning var HbA1c-reduktionen 1,5 respektive 1,9 % och i annan randomiserad jämförande studie mellan liraglutid och exenatid var HbA1c-minskningen 1,12 respektive 0,79 % (19, 20). I en 26 veckor lång jämförande studie mellan liraglutid och exenatid veckoberedning förelåg en större HbA1c-reduktion hos de som behandlats med liraglutid (1,48 % respektive 1,28 %). I en annan 32 veckor lång studie var HbA1c-reduktion av dulaglutid inte mindre (non-inferior) än av liraglutid (1,42 % mot 1,36 %) (20, 21). Störst effekt på postprandiell plasmaglukos syns lixisenatid ha, framför allt vid måltiden i anslutning till läkemedelsinjektionen (frukosten) (22). HbA1c-minskningen för lixisenatid är i studier däremot lägre.

Viktreducerande effekt

GLP-1-RA har i studier en viktreducerande effekt. Effekten varierar mellan de olika GLP-1-RA, men även mellan olika studier. Liraglutid och exenatid synes ha störst vikt-reducerande effekt och i kontrollerade studier uppgår den till cirka 3 kg i snitt, men den interindividuella skillnaden är betydande (23). Mekanismen för hur GLP-1-RA påverkar vikten är inte fullt klarlagt, men både perifera och hypotalama GLP-1-receptorer kan vara involverade.

Säkerhet och tolerabilitet

Liksom DPP-4-hämmarna är GLP-1-RA genom sin glukosberoende mekanism endast i mycket liten grad associerade med förekomst av hypoglykemi. I kombination med läkemedel med en hypoglykemigenererande risk, såsom insulin och sulfonyleurea, kan tillägg med GLP-1-RA öka risken för hypoglykemi.

De vanligast förekommande biverkningarna av GLP-1-RA är gastrointestina, framför allt illamående, kräkning och diarré (24). Symtomen brukar försvinna efter ett par veckors behandling men kan vara ihållande hos en del patienter, varför behandlingen då bör avslutas. Risken för gastrointestina biverkningar kan minskas genom långsam dositering, vilket bland annat speglas i kliniska studier där förekomsten av dessa biverkningar är lägre för exenatid veckoberedning jämfört med exenatid och liraglutid. Lägst risk för dessa biverkningar syns lixisenatid ha (25).

Hos gnagare är behandling med GLP-1-RA associerad med ökade kalcitoninnivåer och ökad risk för medullär tyreoidcancer (26). Stegning av kalcitoninnivåerna ses inte i de humana forskningsprogrammen och det föreligger inga data som stödjer ökad risk för medullär tyreoidcancer hos människa (27). I LEADER-studien påverkade behandling (i 3,5 år) inte kalcitoninnivåerna och inget fall av medullär tyreoidcancer sågs hos de liraglutidbehandlade patienterna (28).

Oro har väckts kring huruvida behandling med GLP-1-RA kan vara associerad med utveckling av pankreatit, även om FDA och EMA gemensamt 2014 fastslog att det då inte förelåg data som stödjer ett kausalsamband mellan behandling med GLP-1-RA och pankreatitutveckling (13). I liraglutids studieprogram föreligger dock en liten, men ökad förekomst av pankreatit hos de som erhållit behandling med liraglutid jämfört med placebo eller annat glukossänkande läkemedel (29). I den 3,5 år långa kardiiovaskulära säkerhetsstudien LEADER förelåg numerärt fler fall av pankreatit hos de som erhållit behandling med liraglutid, men antalet fall var få (18/4 668 mot 23/4 672 i placebogruppen, $p = 0,44$). Antalet fall av insjuknande i pankreascancer var numerärt fler i den liraglutidbehandlade gruppen (13 respektive 5, $p = 0,06$), men detta fynd ska tolkas med försiktighet (28). Förekomsten av akuta gallstensanfall var högre i den liraglutidbehandlade gruppen, 140 respektive 95 fall ($p < 0,001$).

Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdokument finns publicerade på iv.se/behandlingsrekommendationer

I den två år långa kardiovaskulära säkerhetsstudien ELIXA var pankreatitinsjuknandet lika för dem som randomiserats till lixisenatid respektive placebo (30).

I en 8 veckor lång jämförande studie mellan lixisenatid och liraglutid var behandling med den senare associerad med högre blodlipasnivåer, medan någon sådan skillnad inte kunde påvisas avseende amylas. Den kliniska relevansen av detta är i nuläget oklar.

Eftersom GLP-1-RA är peptider föreligger risk för anti-kroppsbildning och möjliga problem med immunologiska reaktioner i injektionsområdet, minskad terapeutisk effekt och anafylaktisk reaktion. Samtliga GLP-1-RA är associerade med antikroppsbildning, men någon negativ effekt av denna på läkemedlets HbA1c-sänkande effekt har inte kunnat påvisas. I kliniska studier varierar den rapporterade förekomsten av reaktioner i injektionsområdet mellan 1 och 10 %. Lägst incidens synes föreligga för liraglutid och dulaglutid.

Exenatid och lixisenatid elimineras renalt och försiktighet rekommenderas för exenatid vid måttligt nedsatt njurfunktion. Inget av dessa läkemedel rekommenderas till individer med gravt nedsatt njurfunktion. Liraglutid och dulaglutid metaboliseras oberoende av njurfunktion, men på grund av bristande klinisk erfarenhet rekommenderas inte läkemedlen till individer med gravt nedsatt njurfunktion.

Kunskapen kring GLP-1-RA-behandling hos personer med nedsatt leverfunktion är begränsad och behandling rekommenderas därför inte till individer med leverpåverkan.

”DPP-4-hämmarna och GLP-1-RA är endast i mycket liten grad associerade med hypoglykemi”

Kardiovaskulär nytta och risk

I kliniska studier sänker GLP-1-RA det systoliska blodtrycket med cirka 2–2,5 mmHg utöver placebo, vilket motsvarar en reell sänkning om 3–4 mmHg. Effekten synes vara likartad för alla i Sverige tillgängliga GLP-1-RA. I LEADER-studien var det systoliska blodtrycket efter 36 månaders behandling 1,2 mmHg lägre hos de som randomiserats till liraglutid. I ELIXA-studien förelåg vid alla besök 0,8 mmHg skillnad till förmån för de som randomiserats till lixisenatid (28,30).

Behandling med GLP-1-RA är associerad med måttligt ökad hjärtfrekvens i vila, i snitt 1,9 slag/minut jämfört med placebo. Frekvensökningen är mindre för lixisenatid, i snitt 0,4 slag/minut i ELIXA-studien. Den kliniska betydelsen av hjärtfrekvensökningen är inte klarlagd. Någon ökad kardiovaskulär risk kunde inte ses i lixisenatids kardiovaskulära säkerhetsstudie (30). Under den i snitt 25 månader långa studieperioden förelåg inte någon skillnad i mortalitet (2,4 respektive 2,3 %) eller inläggning för hjärtsvikt (4,2 respektive 4,0 %).

I LEADER-studien jämfördes förekomst av kardiovaskulära händelser, hos personer med typ 2-diabetes och genomgången kardiovaskulär händelse eller hög kardiovaskulär risk, som randomiserats till liraglutid eller placebo (28).

Medeluppföljningstiden var 3,5 år. HbA1c var efter 3 års studiedeltagande 0,4 % lägre i liraglutidgruppen. Under uppföljningstiden inträffade färre kardiovaskulära händelser (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke) i den liraglutidbehandlade gruppen (13,0 respektive 14,9 %). Såväl den kardiovaskulära dödligheten (4,7 respektive 6,0 %, $p=0,007$) som totalmortaliteten (8,2 respektive 9,6 %, $p=0,02$) var lägre i liraglutidgruppen. I subgruppsanalyser synes särskilt BMI > 30 kg/m², förekomst av kardiovaskulär händelse före studiedeltagandet samt eGFR < 60 ml/min/1,73 m², vara associerade med minskad kardiovaskulär mortalitet och morbiditet. Om det positiva utfallet i liraglutidgruppen delvis kan förklaras av den mer frekventa insättningen av potentiellt hypoglykemiinducerande läkemedel (såsom insulin och sulfonylurea) i placebogruppen, är inte klarlagt.

Sammantaget finns ingen påvisad negativ effekt på kardiovaskulär sjuklighet av GLP-1-RA liraglutid och lixisenatid. I LEADER-studien har liraglutid en gynnsam kardiovaskulär effekt. I subgruppsanalyser visas, vad avser detta, särskild nytta för överviktiga patienter med anamnes på kardiovaskulär händelse och måttlig njurfunktionsnedsättning (28).

Kombinationsbehandling

Kombinationsbehandling med DPP-4-hämmare och GLP-1-RA har inte påvisat någon känd klinisk nytta i randomiserade studier.

Referenser

1. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131-57.
2. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab*. 2013;17(6):819-37.
3. Holst JJ, Knop FK, Vilsboll T, Krarup T, Madsbad S. Loss of incretin effect is a specific, important, and early characteristic of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 2:S251-7.
4. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1986;29(1):46-52.
5. Ahren B, Simonsson E, Larsson H, Landin-Olsson M, Torgeirsson H, Jansson PA, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(5):869-75.
6. Gutniak M, Orskov C, Holst JJ, Ahren B, Efendic S. Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7-36)amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1992;326(20):1316-22.
7. Russell S. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: a review of direct comparisons of efficacy, safety and patient satisfaction. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(2):159-72.
8. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(1):38-47.
9. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(1):7-18.
10. Deacon CF, Lebovitz HE. Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(4):333-47.
11. Goossen K, Graber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(12):1061-72.
12. Deacon CF, Holst JJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: comparison, efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(15):2047-58.
13. Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs—FDA and EMA assessment. *N Engl J Med*. 2014;370(9):794-7.
14. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-26.

15. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232-42.
16. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327-35.
17. Lund A, Knop FK, Vilsboll T. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: differences and similarities. *Eur J Intern Med.* 2014;25(5):407-14.
18. Owens DR, Monnier L, Bolli GB. Differential effects of GLP-1 receptor agonists on components of dysglycaemia in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 2013;39(6):485-96.
19. Blevins T, Pullman J, Malloy J, Yan P, Taylor K, Schulteis C, et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1301-10.
20. Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH, Shenouda SK, Heilmann CR, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet.* 2013;381(9861):117-24.
21. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, Gonzalez JG, Atisso C, Sealls W, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2014;384(9951):1349-57.
22. Uccellatore A, Genovese S, Dicembrini I, Mannucci E, Ceriello A. Comparison Review of Short-Acting and Long-Acting Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *Diabetes Ther.* 2015;6(3):239-56.
23. Triplitt C, Solis-Herrera C. GLP-1 Receptor Agonists: Practical Considerations for Clinical Practice. *Diabetes Educ.* 2015;41(1 Suppl):32S-46S.
24. Consoli A, Formoso G. Potential side effects to GLP-1 agonists: understanding their safety and tolerability. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(2):207-18.
25. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and Safety of Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes Systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2016.
26. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ, et al. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology.* 2010;151(4):1473-86.
27. Waser B, Blank A, Karamitopoulou E, Perren A, Reubi JC. Glucagon-like-peptide-1 receptor expression in normal and diseased human thyroid and pancreas. *Mod Pathol.* 2015;28(3):391-402.
28. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22.
29. Jensen TM, Saha K, Steinberg WM. Is there a link between liraglutide and pancreatitis? A post hoc review of pooled and patient-level data from completed liraglutide type 2 diabetes clinical trials. *Diabetes Care.* 2015;38(6):1058-66.
30. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2247-57.
31. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects on Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *NEJM.* September 14, 2017. DOI: 10.156/NEJMoa1612917 (epub ahead of print).



Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdokument finns publicerade på lv.se/behandlingsrekommendationer

Insulin och insulinanaloger

Ingrid Dahlman, Mona Landin-Olsson

Sammanfattning

Typ 2-diabetes är en progressiv sjukdom med sjunkande endogen insulinproduktion och inte så sällan behöver behandlingen kompletteras med insulin. Oftast startar man med medellångverkande insulin eller tvåfas-insulin. Det primära behandlingsmålet är att nå mållkoncentrationen för fasteplasmaglukos (FPG). Medellångverkande NPH (neutral protamin Hagedorn)-insulin och långverkande insulinanaloger har likvärdig effekt på glykemisk kontroll. NPH-insulin bör användas i första hand. I de fall hypoglykemi är ett problem bör långverkande insulinanaloger väljas som basinsulin, eftersom risken för hypoglykemi är mindre med dessa.

Höga glukosstegringar efter måltid utgör indikation för att ordinera kortverkande insulin vid typ 2-diabetes. Direktverkande analoginsulin ska väljas eftersom dessa är utan latens och kan ges direkt i anslutning till måltid. Tvåfas-insuliner ger färre injektionstillfällen och utesluter förväxling av insulinsorter men ger lägre flexibilitet.

För behandling med insulin krävs att patienten instrueras i att testa blodsocker, injicera insulin och kan åtgärda hypoglykemi. Insulinbehandling leder ofta till viktuppgång vilket är en nackdel för redan överviktiga patienter. GLP-1-receptoragonister (GLP-1-RA) kan kombineras med insulinbehandling vilket kan vara en fördel ur viktsynpunkt. Fast kombination av insulin och GLP-1-RA kan prövas i fall där det är angeläget med en för patienten enkel behandlingsregim, men först efter att komponenterna testats var för sig.

Indikation för behandling med insulin vid typ 2-diabetes

Typ 2-diabetes är en progressiv sjukdom och trots förändrade levnadsvanor avseende kost och fysisk aktivitet försämras den endogena insulinproduktionen över tid och behandlingen behöver intensifieras. Den kliniska bilden varierar och insulinbehandling måste därför individanpassas. Patienter med fetma har ofta uttalad insulinresistens med hög egen insulinproduktion. För andra dominerar oförmågan att frisätta tillräcklig mängd insulin.

Insulinets fördel är att man alltid får en effektiv blodsockersänkning. För att optimera behandlingen, och undvika hypo- respektive hyperglykemi, krävs att patienten är villig att testa sitt blodsocker, framför allt i samband med dositering. Behovet av egentester och det faktum att insulin måste injiceras, kräver undervisningsinsatser från sjukvården. Insulinbehandling leder ofta till viktuppgång vilket är en nackdel för redan överviktiga patienter. Vid nedsatt njurfunktion kan all typ av insulinbehandling användas. Den ökade risken för hypoglykemier vid nedsatt njurfunktion måste dock beaktas.

”Det krävs att patienten instrueras i att testa blodsocker, injicera insulin och kan åtgärda hypoglykemi”

Egenskaper hos insulin och insulinanaloger

Insulinmolekylerna binder sig samman i hexamerer. För att insulin ska kunna fästa på insulinreceptorn och utöva sin specifika effekt på cellen så måste insulinmolekylen vara i monomer form. Allt insulin som säljs i Sverige är framställt med rekombinant DNA-teknik varvid man kan byta ut aminosyror och därmed ändra egenskaperna hos molekylen. Sådana insulinanaloger får specifika egenskaper avseende aktivitetsprofil och duration, se Tabell I. För de kortverkande insulinanalogerna är förmågan att håfta samman i hexameren nedsatt och insulinet får därmed en snabbare blodsockersänkande effekt medan långverkande insuliner, som används som basinsuliner, binder hårdare i hexamer form.



Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdokument finns publicerade på lv.se/behandlingsrekommendationer

Tabell I. Insulintyper och deras effektduration.*

Basinsulin	Produktnamn	Duration
Humaninsulin NPH (medellångverkande)	Humulin NPH Insulatard Insuman Basal	12–18 timmar*
Insulin degludek (långverkande insulinanalog)	Tresiba	> 24 timmar
Insulin detemir (långverkande insulinanalog)	Levemir	12–20 timmar**
Insulin glargin 100 E/ml (långverkande insulinanalog)	Abasaglar Lantus Lusduna	Upp till 24 timmar
Insulin glargin 300 E/ml (långverkande insulinanalog)	Toujeo	> 24 timmar
Snabbverkande insulin		Duration (maxeffekt)
Humaninsulin	Actrapid Humulin Regular Insuman Rapid	4–6 timmar (1,5–2,5 timmar)
Måltidsinsulin*** (snabbverkande insulinanalog)		
Insulin aspart	Fiasp [#] , NovoRapid	2–4 timmar (0,5–1,0 timmar)
Insulin glulisin	Apidra	2–4 timmar (0,5–1,0 timmar)
Insulin lispro	Humalog	2–4 timmar (0,5–1,0 timmar)

* Data baseras på tillgängliga studier samt på konsensus i expertgruppen då det saknas direkta jämförelser mellan alla olika typer av insuliner.

** Enligt klinisk erfarenhet i expertgruppen. Enligt produktresumé effektduration upp till 24 timmar.

*** Exakt duration och maxeffekt anges som ungefärliga då de varierar i olika studier. I klinisk praxis är det ingen skillnad mellan de olika läkemedlen.

[#] Insulin aspart med tillsats av nikotinamid: Fiasp godkändes i hela EU januari 2017. Jämförande studier med vanligt aspartinsulin (NovoRapid) visar något snabbare tid till maxeffekt och kortare effektduration för Fiasp. Betydelsen av detta i klinisk praxis är ännu oklar.

Klassificering av medellång- och långverkande insuliner

NPH (neutral protamin Hagedorn)-insulin är ett medellångverkande humaninsulin där förlängd effektduration åstadkommit genom att koppla insulin till protamin. NPH-insulin uppvisar större effektvariation från dag till dag än andra långverkande insuliner (1,2). Insulin glargin, detemir och degludek är insulinanaloger med längre verkningsstid samt jämnare aktivitetsprofil än NPH-insulin varigenom en insulintopp med påföljande risk för hypoglykemi undviks (3). Det nyare glargin 300 E/ml (Gla-300) uppvisar jämnare aktivitet och längre effektduration, som sträcker sig betydligt över 24 timmar, jämfört med glargin 100 E/ml (4). Den senaste insulinanaloger som har introducerats i Sverige, degludek, har längre glukossänkande effekt än andra långverkande insulinanaloger (3). *Steady state* för degludek uppnås först efter 2–3 dagar vilket måste beaktas vid dos-titrering. Degludek 200 och 100 E/ml har likvärdig aktivitetsprofil, effektduration och låg risk för hypoglykemi (5).

Om syftet med insulinbehandlingen är att sänka fasteplas-maglukos (FPG) räcker det med en injektion av basinsulin på kvällen. Degludek behöver på grund av den långa effektdurationen inte tas vid en fast tid på dagen (6).

I randomiserade kontrollerade studier (RCT:s) av insuliner studeras primärt effekten på glykemisk kontroll (HbA_{1c}, FPG och glukosvariabilitet), samt risken för hypoglykemier. Resultaten är inte direkt jämförbara mellan studier då definitionen av parametrar som hypoglykemi kan skilja sig åt. Nedan redovisas, om inte annat anges, resultat från RCT:s på patienter med typ 2-diabetes som inte når målet för glykemisk kontroll på befintlig terapi, det vill säga som har HbA_{1c} > 52 mmol/mol vid studiestart. Studietiden uppgår till ≥ 24 veckor. Insulin titreras enligt specifika protokoll för att nå mål för FPG. Resultaten sammanfattas även i Tabell II. Under senare år har det tillkommit krav från myndigheter på kardiiovaskulära säkerhetsdata för nya insuliner, vilket för närvarande föreligger för glargin (7) och degludek (8).

Tabell II. Schematisk sammanställning av resultat från RCT:s som jämför olika långverkande och medellångverkande insuliner.

Intervention	Kontroll	Kommentar	Hba1c-sänkning	Hypoglykemier, totalt	Nattliga hypoglykemier	Viktuppgång	Insulindos
Glargin	NPH	Tidigare p.o. behandling	Likvärdig	Färre	Färre	Ingen skillnad	Ingen skillnad
Glargin	NPH	Tidigare insulin-behandlade	Likvärdig	Samma	Färre	Ingen skillnad	Ingen skillnad
Detemir	NPH	Tidigare p.o. behandling	Likvärdig	Färre	Färre	Mindre	Större
Detemir	NPH	Tidigare insulin-behandlade	Likvärdig	Samma	Samma	Mindre	Ingen skillnad
Glargin	Detemir		Likvärdig	Samma	Samma	Större	Mindre
Gla-300	Glargin		Likvärdig	Färre	Färre	Ingen skillnad	Större
Degludek	Glargin	Tidigare p.o. behandling	Likvärdig	Färre	Färre	Ingen skillnad	Mindre
Degludek	Glargin	Tidigare insulin-behandlade	Likvärdig	Färre	Färre	Ingen skillnad	Ingen skillnad
IDegLira	Degludek		Bättre	Färre		Mindre	
IDegLira	Liraglutid		Bättre	Fler		Större	
iGlarLixi	Glargin		Bättre	Samma		Mindre	
iGlarLixi	Lixisenatid		Bättre	Fler		Större	

NPH-insulin

NPH-insulin är det basinsulin som har funnits längst på marknaden och är fortfarande förstahandsval vid ordination av basinsulin till patienter med typ 2-diabetes. I en Cochrane-metaanalys sammanfattas 20 äldre RCT:s (≥ 2 månaders duration) där NPH-insulin jämförs med då tillgängliga perorala diabetesläkemedel (9). Slutsatsen är att kombinationsbehandling med perorala antidiabetika och NPH-insulin till natten resulterade i jämförbar glykemisk kontroll som med insulin ≥ 2 gånger/dag. NPH-insulin i monoterapi en gång/dag hade sämre effekt på glykemisk kontroll. Kombinationsbehandling med metformin associerades med mindre viktuppgång. Även om behandling av typ 2-diabetes har utvecklats efter att denna metaanalys gjordes står sig dessa resultat fortfarande. Senare har effekten av NPH-insulin på glykemisk kontroll dokumenterats i RCT:s av insulinanaloger där NPH-insulin har använts som kontroll (10).

Glargin och detemir

Insulinanalogerna glargin och detemir har jämförts med NPH-insulin i en Cochrane-metaanalys som omfattar sex RCT:s för glargin jämfört med NPH-insulin, respektive två RCT:s för detemir jämfört med NPH-insulin (10). Patienterna i studierna behandlades även med andra diabetesläkemedel. I glargin-studierna erhöll patienterna NPH-insulin på kvällen, med undantag av en studie där NPH-insulin administrerades upp till 2 gånger/dag (11). I detemir-studierna gavs basinsulin 1–2 gånger per dag (2,12). Det var ingen kliniskt relevant skillnad avseende effekt på HbA1c mellan glargin alternativt detemir jämfört med NPH-insulin. Risken för symtomatisk hypoglykemi var lägre med glargin (relativ risk [RR] 0,84) och detemir (RR 0,56) jämfört med NPH-insulin. Detsamma gällde risken för symtomatisk nattlig hypoglykemi; glargin (RR 0,66), respektive detemir (RR 0,63). Detemir, men inte glargin, resulterade i något mindre viktuppgång än NPH-insulin. Närmare granskning av RCT:s som ingår i Cochrane-metaanalysen tillför ytterligare

information. I studier där patienter med perorala antidiabetika får tillägg av glargin eller detemir minskade HbA1c med i genomsnitt 16–21 mmol/mol och ~60–70 % nådde målet HbA1c ≤ 52 mmol/mol med endera insulin (1,2). Förekomsten av symtomatisk konfirmerad hypoglykemi minskade med upp till 50 % jämfört med NPH-insulin. För patienter med tidigare insulinbehandling var minskningen i antalet hypoglykemier inte lika uttalad för glargin (13), och ingen skillnad i hypoglykemifrekvens sågs mellan patienter som behandlades med detemir alternativt NPH-insulin (12).

Glargin har senare jämförts med detemir i en Cochrane-metaanalys som omfattar fyra RCT:s (14). Insulinanalog gavs till patienter med tidigare insulinbehandling, och/eller som tillägg till perorala glukossänkande mediciner. Det var ingen signifikant skillnad i utfall mellan glargin och detemir avseende HbA1c, intraindividuell spridning av glukosvärden eller förekomst av hypoglykemi. Detemir var associerat med något mindre viktuppgång men högre dygnsdos av insulin, jämfört med glargin.

”Insulinets fördel är att man alltid får en effektiv blodsockersänkning”

Glargin 300 E/ml (Gla-300) har jämförts med glargin 100 E/ml inom studieprogrammet EDITION som omfattar patienter med befintlig insulinbehandling och/eller perorala antidiabetika (15). Ingen signifikant skillnad i genomsnittlig sänkning av HbA1c eller intraindividuell spridning i glukosvärden sågs mellan Gla-300 och glargin 100 E/ml. Risken för konfirmerad inklusive svår hypoglykemi var 14 % lägre med Gla-300 jämfört med glargin 100 E/ml under hela dygnet och 31 % lägre nattetid. Insulindosen var i genomsnitt 12 % högre för Gla-300 jämfört med glargin 100 E/ml.

Degludek

Den nyaste insulinanalogen degludek har jämförts med glargin i flera RCT:s inom BEGIN-programmet som har sammanfattats i en metaanalys (16). För patienter med typ 2-diabetes var den genomsnittliga sänkningen av HbA1c 12–13 mmol/mol och jämförbar för degludek och glargin (17,18). Detsamma gällde viktuppgång som i genomsnitt var 2,1–4,0 kg. Degludek minskade risken för nattliga icke-svåra hypoglykemier med 36 respektive 25 % i den tidigare insulinnaiva respektive insulinbehandlade gruppen jämfört med glargin. Risken för hypoglykemi dagtid minskade med i genomsnitt 17 % med degludek i gruppen som tidigare behandlats med insulin, medan ingen signifikant skillnad sågs i den insulinnaiva gruppen. I den insulinnaiva gruppen var degludek associerat med 10 % lägre insulindos, medan ingen skillnad sågs bland tidigare insulinbehandlade.

Fast kombination av långverkande insulinanalog och GLP-1-RA

Insulin degludek finns i fast kombination med GLP-1-receptoragonisten (GLP-1-RA) liraglutid (IDegLira) och insulin glargin finns i fast kombination med GLP-1-RA lixisenatid (iGlarLixi). I studier nådde signifikant fler patienter målet HbA1c ≤ 52 mmol/mol med IDegLira alternativt iGlarLixi jämfört med basinsulin alternativt GLP-1-RA i monoterapi (19,20). En bidragande orsak till dessa positiva effekter kan vara att kombinationspreparaten sänker postprandieellt plasmaglukos mer än basinsulin i monoterapi. Antalet hypoglykemier med kombinationsbehandling var något högre än med GLP-1-RA i monoterapi, men inte större än med insulinbehandling i monoterapi. Kombinationspreparaten har en väsentligen neutral effekt på kroppsvikten med en ökning om i genomsnitt 0,5 kg rapporterad för IDegLira och en minskning om -0,3 kg rapporterad för iGlarLixi.

”Om postprandiala blodsockertoppar inte behandlas kommer detta att påverka HbA1c uppåt”

Kortverkande humaninsulin och insulinanaloger

Kortverkande insuliner brukar delas in i snabbverkande, direktverkande och ultrasnabba insuliner.

Med *snabbverkande insulin* avses humant kortverkande insulin som är så likt det naturliga insulinet man kan komma. Det är en hexamer och det tar cirka 30 minuter innan insulin faller isär till monomerer och kan sätta sig på receptorn och börja sänka blodsockret.

Direktverkande insulin står för de idag använda kortverkande insulinanalogerna som helt har ersatt humant kortverkande insulin. Studier har visat att de direktverkande analogerna täcker blodsockerstegring efter måltid och ger bättre kontroll av postprandiala blodsockertoppar. Följsamhet till ordinerade doser ökar eftersom patienterna kan ta detta insulin i direkt anslutning till måltid utan att behöva invänta humaninsulinets latenstid (21). Tillägg av insulin aspart (se Tabell I) till patienter som redan hade medellångverkande insulin resulterade i bättre blodsockerprofil utan att ge problem med hypoglykemier, utan signifikant viktuppgång och med förbättring av livskvaliteten (22). I en metaanalys jämfördes insulin aspart med humaninsulin, med lägre HbA1c, lägre postprandiala glukosvärden men samma frekvens av hypoglykemier i insulin aspart-gruppen (23). Kostnaden för kortverkande insulinanaloger är jämförbar med den för humaninsulin. Det finns för närvarande tre olika kortverkande insulinanaloger på marknaden, lispro, insulin aspart och glulisin. Verkningsprofilen är jämförbar för lispro och aspart, medan det finns belägg för att glulisin är något snabbare både i sin upp- och nedgång (24). Alla tre insulinerna är dosmässigt ekvivalenta.

Ett nytt ännu snabbare insulin (*ultrasnabbt insulin*), Fiasp, har blivit godkänt i hela EU januari 2017. Fiasp står för *faster-aspart-insulin* och man har till insulin aspart kopplat nikotinamid och arginin vilket resulterar i att insulinabsorptionen de första 30 minuterna ökar med 57 %. Tid till maximal koncentration och eliminationskurva för Fiasp är jämförbar med insulin aspart (25). I en jämförande studie randomiserades patienter med typ 2-diabetes till behandling med insulin aspart eller Fiasp och doserna titrerades mot ett målvärde. Patienterna som fick Fiasp hade lägre plasmaglukos en timme efter måltid men också högre frekvens av hypoglykemi 0–2 timmar postprandialt. Insulindos, FPG, HbA1c, kroppsvikt och totala antalet hypoglykemier skiljde sig inte mellan grupperna (26). Utifrån nuvarande kunskapsläge rekommenderas inte Fiasp till patienter med typ 2-diabetes.

Indikation för kortverkande insulin

Kortverkande insulin är till för att användas vid måltid (prandialt insulin) samt för att korrigera tillfälliga höga blodsockernivåer. Vid måltid tas insulinet just före eller under måltid och mängden ska vara så anpassad att blodsockret 90–120 minuter efter måltiden ska ha sjunkit till preprandial nivå. Om postprandiala blodsockertoppar inte behandlas kommer detta att påverka HbA1c uppåt. Det finns en gräns för hur mycket man kan öka basinsulinet innan man får hypoglykemier antingen före måltider eller under natten. Både kortverkande insulin och GLP-1-RA kan användas för att motverka blodsockerstegring efter måltid.

Postprandialt blodsocker och kardiovaskulär risk

Glukosstegringar i samband med måltid är förknippat med ökad risk för kardiovaskulära sjukdomar och det finns därför anledning att behandla dessa. I en studie som jämförde direktverkande insulin med humant snabbverkande insulin såg man en minskad risk för makrovaskulära komplikationer i gruppen som behandlades med insulinanaloger, men ingen skillnad i mikrovaskulära komplikationer (27). En randomiserad prospektiv studie visade att insulinanalog gav bättre diastolisk kardiell funktion än humant snabbverkande insulin (28). I en längre retrospektiv studie kunde man dock inte finna några skillnader mer än en längre duration innan makrovaskulära händelser inträffade för gruppen som behandlades med insulinanalog jämfört med dem som behandlades med humant (29).

Kolhydraträkning

Om man före måltid uppskattar ungefär hur mycket kolhydrater man kommer att konsumera kan dosen av insulin till den aktuella måltiden beräknas. Enligt 500-regeln tar man hänsyn till den totala dygnsdosen insulin för att korrigera för individuell insulinkänslighet.

Antal enheter insulin till måltid = antal gram kolhydrater i planerad måltid/(500/dygnsdos insulin).

Om patienten har 50 E insulin dagligen och äter en måltid innehållande 70 g kolhydrater behövs 7 E till denna måltid ($70/(500/50) = 7$).

”Glukosstegring i samband med måltid är förknippat med ökad risk för kardiovaskulära sjukdomar”

Korrigerande insulindoser

Liksom man vid måltid kan beräkna lagom mängd insulin kan man även beräkna vilken mängd insulin man behöver ta för att få ner ett för högt blodsocker. Man använder då 100-regeln.

Korrigeringsdos = glukos i mmol/l som ska sänkas/(100/dygnsdos insulin).

Om plasmaglukos ligger 6 mmol/l för högt och total dygnsdos är 50 E, så ska 3 E insulin tillföras som korrigeringsdos ($6/(100/50) = 3$).

Tvåfas-insuliner vid typ 2-diabetes

Tvåfas-insuliner består av direktverkande insulinanaloger och NPH-insulin. Siffran efter namnet anger andelen direktverkande insulin i blandningen. För många patienter är det en fördel att bara ha ett insulin som ges före måltid. I en studie på 24 veckor förbättrades HbA1c, FPG, postprandialt glukos samt lipider, och kroppsvikt och systoliskt blodtryck gick ner hos de patienter som tidigare endast fick NPH-insulin (30). En metaanalys inkluderande fem studier visade att tillägg av tvåfas-insulin till patienter med otillfredsställande blodsockerkontroll med enbart peroral behandling, gav bättre glukoskontroll än tillägg av medellångverkande insulin. Viktuppgången i gruppen med tvåfas-insulin var något högre. Ingen skillnad kunde ses avseende hypoglykemier (31). Till patienter som sviktade på tablettbehandling fann man lika god förbättring hos de patienter som insattes på tvåfas-insulin till tre huvudmål jämfört med flerdosbehandling med basinsulin och direktverkande insulinanalog (32).

Oftast ges tvåfas-insuliner före frukost och före kvällsmat. Eventuellt kan en dos även ges till lunchen. Nackdelen med tvåfas-insuliner är att det är svårare att göra tillfälliga korrigeringar eller tillämpa kolhydraträkning.

Referenser

1. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes care.* 2003;26(11):3080-6.
2. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes care.* 2006;29(6):1269-74.
3. Heise T, Korsatko S, Nosek L, et al. Steady state is reached within 2-3 days of once-daily administration of degludec, a basal insulin with an ultralong duration of action. *Journal of diabetes.* 2016;8(1):132-8.
4. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, et al. New insulin glargine 300 Units . mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glyemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units . mL-1. *Diabetes care.* 2015;38(4):637-43.
5. Gough SC, Bhargava A, Jain R, et al. Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glyemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabetes care.* 2013;36(9):2536-42.
6. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes care.* 2013;36(4):858-64.
7. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *The New England journal of medicine.* 2012;367(4):319-28.
8. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine.* 2017.
9. Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE, et al. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2004(4):Cd003418.
10. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2007(2):Cd005613.
11. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Jr., et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes care.* 2001;24(4):631-6.
12. Haak T, Tiengo A, Draeger E, et al. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2005;7(1):56-64.
13. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes care.* 2005;28(4):950-5.
14. Swinnen SG, Simon AC, Holleman F, et al. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2011(7):Cd006383.
15. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2015;17(9):859-67.
16. Vora J, Christensen T, Rana A, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of endpoints in phase 3a trials. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders.* 2014;5(2):435-46.
17. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Het al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes care.* 2012;35(12):2464-71.
18. Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet (London, England).* 2012;379(9825):1498-507.
19. Gough SC, Bode B, Woo V, et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes. *The lancet Diabetes & endocrinology.* 2014;2(11):885-93.
20. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes care.* 2016;39(11):2026-35.
21. Tibaldi JM. Evolution of insulin: from human to analog. *The American journal of medicine.* 2014;127(10 Suppl):S25-38.
22. Banerjee S, Maji D, Baruah M. Addition of insulin aspart with basal insulin is associated with improved glyemic control in Indian patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus: the AChieve observational study. *The Journal of the Association of Physicians of India.* 2013;61(1 Suppl):24-7.
23. Wojciechowski P, Niemczyk-Szechowska P, Olewinska E, et al. Clinical efficacy and safety of insulin aspart compared with regular human insulin in patients with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej.* 2015;125(3):141-51.
24. Morrow L, Muchmore DB, Hompesch M, et al. Comparative pharmacokinetics and insulin action for three rapid-acting insulin analogs injected subcutaneously with and without hyaluronidase. *Diabetes care.* 2013;36(2):273-5.
25. Heise T, Hovelmann U, Brondsted L, et al. Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin aspart. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2015;17(7):682-8.
26. Bowering K, Case C, Harvey J, et al. Faster Aspart Versus Insulin Aspart as Part of a Basal-Bolus Regimen in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The onset 2 Trial. *Diabetes care.* 2017;40(7):951-7.
27. Cammarota S, Falconio LM, Bruzzese D, et al. Lower rate of cardiovascular complications in patients on bolus insulin analogues: a retrospective population-based cohort study. *PLoS one.* 2013;8(11):e79762.
28. von Bibra H, Siegmund T, Kingreen I, et al. Effects of analogue insulin in multiple daily injection therapy of type 2 diabetes on postprandial glucose control and cardiac function compared to human insulin: a randomized controlled long-term study. *Cardiovascular diabetology.* 2016;15:7.
29. Rathmann W, Schloot NC, Kostev K, et al. Macro- and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes treated with rapid-acting insulin analogues or human regular insulin: a retrospective database analysis. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association.* 2014;122(2):92-9.
30. Almansari A, Khader S, Kharawagh A, et al. Safety and efficacy of biphasic insulin aspart 30 in type 2 diabetes patients switched from either biphasic or basal human insulin: results from the Gulf cohort of the A1 chieve study. *International journal of clinical practice.* 2014;68(7):850-6.
31. Rys P, Wojciechowski P, Siejka S, et al. A comparison of biphasic insulin aspart and insulin glargine administered with oral antidiabetic drugs in type 2 diabetes mellitus--a systematic review and meta-analysis. *International journal of clinical practice.* 2014;68(3):304-13.
32. Malek R, Ajili F, Assaad-Khalil SH, et al. Similar glucose control with basal-bolus regimen of insulin detemir plus insulin aspart and thrice-daily biphasic insulin aspart 30 in insulin-naive patients with type 2 diabetes: Results of a 50-week randomized clinical trial of stepwise insulin intensification. *Diabetes & metabolism.* 2015;41(3):223-30.



Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdokument finns publicerade på lv.se/behandlingsrekommendationer

Läkemedel för glukoskontroll vid typ 2-diabetes och nedsatt njurfunktion

Tora Almquist

Sammanfattning

Njurskada är den allvarligaste mikrovaskulära långtidskomplikationen vid diabetes. Nedsatt njurfunktion är ett vanligt kliniskt problem vid behandling av patienter med typ 2-diabetes. Då en stor andel av de glukossänkande läkemedel som idag är godkända påverkas av patientens njurfunktion, med risk för ackumulering vid avtagande njurfunktion och biverkningar, är det viktigt att ta ställning till patientens njurfunktion vid val av behandling och att också kontinuerligt följa upp njurfunktionen. Patienter med nedsatt njurfunktion har högre risk för hypoglykemier, framför allt vid mer uttalad njursvikt, jämfört med patienter med normal njurfunktion. Vid insättning av glukossänkande behandling till denna patientgrupp är det således av stor vikt att individualisera behandlingen samt att ha tät uppföljning. I första hand bör läkemedel med låg risk för hypoglykemier i doser anpassade till aktuell njurfunktion väljas.

Bakgrund

Njurskada är den allvarligaste mikrovaskulära långtidskomplikationen vid både typ 1- och typ 2-diabetes och är den vanligaste orsaken till terminal njursvikt både globalt och i Sverige. Diabetisk njurskada kännetecknas av tilltagande albuminuri samt successivt försämrade njurfunktion med sjunkande glomerulär filtrationshastighet (GFR). Sjunkande GFR och albuminuri är båda oberoende riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom och död hos patienter med diabetes. Den allra högsta risken för kardiovaskulär sjukdom har patienter med diabetes och samtidig njurpåverkan (1).

Bedömning av njurfunktion

Njurfunktionen skattas genom beräkning av estimerat GFR (eGFR) från plasmakoncentrationen av kreatinin eller cystatin C. Det varierar mellan olika laboratorier och läkemedelsmoduler i landet vilka formler som ligger till grund för beräkning av eGFR.

P-kreatinin utan omräkning till eGFR bör inte användas för skattning av njurfunktionen.

Ett kombinerat eGFR beräknat som medelvärdet av eGFR baserat på cystatin C respektive kreatinin rekommenderas av SBU som det mest pålitliga (2). Detta rekommenderas framför allt vid lågt eGFR där osäkerheten är större.

Absolut eGFR vid dosering av läkemedel

Vid dosering av läkemedel bör patientens absoluta eGFR beräknas (ej kroppsytenormerat), i synnerhet hos patienter med kraftigt avvikande kroppsstorlek (till exempel mycket hög eller låg kroppsvikt).

Patientens absoluta eGFR anges med enheten ml/min och beräknas utifrån kroppsytenormerat eGFR med uppgift om patientens vikt och längd, enklast via en webbaserad kalkylator (till exempel www.eGFR.se).

Glukossänkande läkemedelsbehandling vid nedsatt njurfunktion

Det finns ett starkt vetenskapligt stöd för att intensiv glukossänkande behandling minskar risken för utveckling och progress av mikrovaskulära komplikationer vid typ 2-diabetes (3,4). Evidens saknas dock för att intensiv blodsockerkontroll minskar risken för progress till terminal njursvikt (5). Det bedöms dock sannolikt att en minskad förekomst av tidiga manifestationer av njurskada, såsom mikroalbuminuri eller albuminuri, minskar risken även för detta.

Den största risken med intensiv blodsockerkontroll är hypoglykemier. Patienter med nedsatt njurfunktion har högre risk för hypoglykemier, framför allt vid mer uttalad njursvikt, jämfört med patienter med normal njurfunktion. Orsaken till detta är multifaktoriell, med bland annat minskad clearance både för insulin och för ett flertal av de perorala glukossänkande läkemedlen, samt minskad renal glukoneogenes (1). Vid insättning av glukossänkande behandling till denna patientgrupp är det således av stor vikt att behandlingen individualiseras. Risken för allvarliga hypoglykemier får inte vara större än den vinst man anser sig ha med behandlingen.

Tabell VII. Val och dosering av glukossänkande läkemedel (exklusive insulin) vid nedsatt njurfunktion.

Läkemedels-grupp/-substans	GFR > 60 ml/min	GFR 45–59 ml/min	GFR 30–44 ml/min	GFR 15–29 ml/min	GFR < 15 ml/min
Biguanider					
Metformin	Max 2 000 mg/dag ^a	Max 2 000 mg/dag ^a	Max 1 000 mg/dag ^a	Kontraindicerat	Kontraindicerat
SU					
Glimepirid	4 mg/dag	1–4 mg/dag	1–4 mg/dag	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte
Glibenklamid ^b	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte
Glipizid	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte
Meglitinider					
Repaglinid	Max 16 mg	Max 16 mg	Max 16 mg	Max 16 mg ^c	Max 16 mg ^c
Alfa-glukosidashämmare					
Akarbos	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion	Kontraindicerat vid CrCl < 25 ml/min	Kontraindicerat vid CrCl < 25 ml/min
DPP-4-hämmare					
Sitagliptin	100 mg × 1	50 mg × 1 (GFR < 50 ml/min) ^d	50 mg × 1	25 mg × 1	25 mg × 1
Vildagliptin	50 mg × 2	50 mg × 1 (GFR < 50 ml/min) ^d	50 mg × 1	50 mg × 1	50 mg × 1
Saxagliptin	5 mg × 1	2,5 mg × 1	2,5 mg × 1	2,5 mg × 1	2,5 mg × 1 ^e
Linagliptin	5 mg × 1	5 mg × 1	5 mg × 1	5 mg × 1	5 mg × 1
GLP-1-RA					
Exenatid med långsam frisättning	Ingen dosreduktion	Rekommenderas inte (GFR < 50 ml/min) ^d	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte
Exenatid med omedelbar frisättning	Ingen dosreduktion	10 µg × 2 ^f (GFR < 50 ml/min) ^d	10 µg × 2 ^f	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte
Liraglutid	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte
Lixisenatid	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion ^g	Ingen dosreduktion ^g	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte
Dulaglutid	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion ^g	Ingen dosreduktion ^g	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte
Glitazoner					
Pioglitazon	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion ^h	Ingen dosreduktion ^h
SGLT-2-hämmare					
Dapagliflozin	Ingen dosreduktion	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte
Kanagliflozin	Ingen dosreduktion	100 mg × 1 ⁱ	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte
Empagliflozin	Ingen dosreduktion	10 mg × 1 ⁱ	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte

^a Uppdelas på 2–3 doser dagligen. Maximal dos enligt produktresumé 3 000 mg per dag. Effekten anses dock endast öka marginellt vid doser högre än 2 000 mg per dag. Se även avsnitt **Metformin** för mer information angående säkerhetsaspekter.

^b Glibenklamidbehandling medför högre risk för hypoglykemi än nyare SU-läkemedel såsom glimepirid och glipizid. Glibenklamid rekommenderas därför inte.

^c Iakttag försiktighet vid dositering av repaglinid hos patienter med nedsatt njurfunktion. Vid GFR < 30 ml/min bör man starta försiktigt med låg dos (0,5 mg vid varje måltid) och vid behov försiktigt trappa upp dosen.

^d I produktresumé anges njurfunktionen som kreatininclearance (CrCl) ml/min. Cockcroft-Gault-formeln användes för att estimeras njurfunktion i de studier som låg till grund för godkännandet av läkemedlet.

^e Saxagliptin rekommenderas inte för patienter med terminal njursjukdom (*end stage renal disease*, ESRD) som behöver hemodialys.

^f Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 30–50 ml/min) bör upptrappning av exenatiddosen från 5 mikrogram till 10 mikrogram ske försiktigt.

^g Begränsad erfarenhet vid måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 30–60 ml/min) och bör därför användas med försiktighet i denna patientgrupp.

^h Vätskeretention är en begränsande biverkan, vilket gör att pioglitazon ska användas med stor försiktighet vid svår njursvikt. Information från patienter i behov av dialys saknas, och därför ska pioglitazon inte användas till denna patientgrupp.

ⁱ Kanagliflozin bör inte nyinsättas till patienter med GFR < 60 ml/min. Om GFR < 60 ml/min är maxdosen 100 mg × 1. Kanagliflozin bör sättas ut vid GFR < 45 ml/min.

^j Empagliflozin bör inte nyinsättas till patienter med GFR < 60 ml/min. Om GFR < 60 ml/min är maxdosen 10 mg dagligen. Empagliflozin bör sättas ut vid GFR < 45 ml/min.

Läkemedelsgrupper

Metformin

Metformin utsöndras i stort sett oförändrat via njurarna, vilket innebär att plasmakoncentrationen av metformin är beroende av njurfunktionen med risk för ackumulering vid avtagande njurfunktion (6). Själva effekten av metformin förändras inte vid avtagande njurfunktion. Inte heller påverkar metformin njurarnas funktion. En fördel med metformin är att risken för hypoglykemier är mycket låg. Behandling med metformin till patienter med typ 2-diabetes och måttligt nedsatt njurfunktion har i stora observationella kohortstudier visat sig vara associerad med minskad kardiovaskulär risk och dödlighet av alla orsaker (7,8).

Det finns dock sparsamt med data från kontrollerade, randomiserade studier som undersöker metforminanvändning specifikt hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Akkumulering av metformin till toxiska nivåer kan öka risken för den sällsynta men allvarliga komplikationen laktacidosis. Data från epidemiologiska studier talar dock för att laktacidosis inte främst orsakas av metforminbehandling i sig, utan av andra orsaker som kardiogen eller hypovolemisk chock, svår hjärtinsufficiens, allvarligt trauma eller sepsis. I en Cochrane-rapport med data från 347 kliniska prövningar och kohortstudier fann man inga indikationer på att metformin är associerat med en ökad risk för laktacidosis, eller ökade laktatnivåer i blodet, jämfört med andra glukos-sänkande läkemedel. Denna Cochrane-analys var dock inte speciellt inriktad på patienter med nedsatt njurfunktion (9).

I en annan stor systematisk översikt konkluderas att det är osannolikt att metformin ökar risken för laktacidosis, även hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR 30–59 ml/min/1,73m²), så länge som njurfunktionen är stabil och patienten kontrolleras regelbundet. Det fanns dock indirekta bevis på att metformin snabbt kan ackumulera vid en hastig försämring av njurfunktionen (10).

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA beslutade år 2016, efter en genomgång av data avseende säkerhet och effekt från kliniska och epidemiologiska studier, att metformin kan användas till patienter med typ 2-diabetes och måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 30–59 ml/min). Denna stora patientgrupp bedöms kunna ha nytta av metforminbehandling. Användning hos patienter med GFR < 30 ml/min är fortfarande kontraindicerat. GFR bör utvärderas innan behandlingen påbörjas och minst en gång årligen därefter. Dosen ska anpassas efter patientens aktuella njurfunktion.

Doseringsanvisningar för metformin vid olika grader av njurfunktionsnedsättning samt rekommendationer om uppföljning före och under behandlingen, i syfte att minimera eventuell ökad risk hos dessa patienter, har tagits fram (11). Se Tabell I.

Noggrann bedömning av eventuella riskfaktorer bör ske innan behandling med metformin inleds samt under behandlingens gång. Absolut GFR bör estimeras innan behandling med metformin inleds och minst varje år därefter. Hos patienter med ökad risk för ytterligare försämring av njurfunktionen och hos äldre patienter, ska njurfunktionen skattas oftare, till exempel var 3–6:e månad.

Speciell försiktighet bör iaktas i situationer där njurfunktionen kan försämrats, till exempel vid dehydrering, framför allt vid samtidig behandling med RAAS-blockad och/eller NSAID-preparat. Akuta tillstånd såsom svår hjärtsvikt, respirationssvikt, leversvikt, allvarlig infektion, alkoholttoxikation och chock är kontraindikationer.

Metformin bör endast användas till välinformerade patienter som instruerats att sätta ut behandlingen vid tillstånd som riskerar att hastigt försämrats njurfunktionen, såsom diarré, betydande vätskeförluster, feber eller svårighet att försörja sig med vätska.

Behandlingen bör tillfälligt avbrytas i samband med (senast samma dag) röntgenundersökning med jodhaltiga kontrastmedel och återinsättas tidigast 48 timmar efter undersökningen om njurfunktionen tillåter.

Sulfonureider (SU)

Vid gravt nedsatt njurfunktion finns risk för ackumulering och därmed långdragna hypoglykemier vid behandling med SU-preparat (12–14).

Glibenklamid har aktiva metaboliter som utsöndras via njurarna vilket kan bidra till att detta läkemedel har högre hypoglykemirisk jämfört med nyare SU-preparat som glimepirid och glipizid (15,16). Dessa är således att föredra till patienter med nedsatt njurfunktion. Glipizid metaboliseras i levern till ett flertal inaktiva metaboliter och utsöndringen påverkas inte av nedsatt GFR.

Utsättning av SU-preparat rekommenderas när GFR sjunker under 30 ml/min på grund av risk för hypoglykemi.

Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdokument finns publicerade på lv.se/behandlingsrekommendationer

Repaglinid

Repaglinid kan ackumulera när njurfunktionen sjunker lägre än 30 ml/min, men man har i studier inte kunnat visa att risken för allvarliga hypoglykemier ökar vid gradvis sjunkande njurfunktion. Vid GFR < 30 ml/min bör man dock starta försiktigt med låg dos (0,5 mg vid varje måltid) och vid behov försiktigt titrera upp dosen (17,18).

Pioglitazon

Pioglitazon metaboliseras via levern och ackumuleras därför inte vid avtagande njurfunktion. Ingen dosjustering är således nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Vätskeretention är dock en begränsande biverkan vilket gör att pioglitazon ska användas med stor försiktighet vid avancerad njursvikt (1,5).

Akarbos

Absorptionen av akarbos är mycket liten, men vid nedsatt njurfunktion kan plasmahalten av både akarbos och dess metaboliter öka. Akarbos rekommenderas inte vid GFR < 30 ml/min.

DPP-4-hämmare

I Sverige finns fyra godkända dipetidylpeptidas-4 (DPP-4)-hämmare (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin). Samtliga kan användas vid nedsatt njurfunktion. Sitagliptin, saxagliptin och vildagliptin utsöndras renalt och behöver dosjusteras efter aktuellt GFR. Linagliptin utsöndras främst icke-renalt och behöver därför inte dosjusteras. För detaljer kring dosreduktion, se Tabell I.

I en systematisk översikt avseende säkerhet och effekt av DPP-4-hämmare till patienter med typ 2-diabetes och nedsatt njurfunktion (19) konkluderas att samtliga godkända DPP-4-hämmare kan vara lämpliga till patienter med både måttligt och gravt nedsatt njurfunktion med avseende på effekt på HbA1c och biverkningar såsom allvarliga hypoglykemier, vid användning i rätt dos i förhållande till aktuellt GFR.

GLP-1-receptoranaloger (GLP-1-RA)

Den kliniska erfarenheten av GLP-1-RA till patienter med typ 2-diabetes och måttligt till svårt nedsatt njurfunktion är fortfarande begränsad. Ingen av de idag godkända GLP-1-RA är godkänd till patienter med GFR < 30 ml/min.

Exenatid

Exenatid utsöndras via njurarna. Farmakokinetik och säkerhet för exenatid med omedelbar frisättning har studerats vid nedsatt njurfunktion i farmakokinetiska singeldos-studier (20). *Exenatid med omedelbar frisättning* rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min). För dosrekommendationer vid måttlig njurfunktionsnedsättning, se Tabell I. Den kliniska erfarenheten från patienter med måttligt nedsatt njurfunktion är dock begränsad.

Exenatid med långsam frisättning rekommenderas inte till patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min) på grund av begränsad klinisk erfarenhet.

”Metformin bör endast användas till välinformerade patienter”

Lixisenatid

Lixisenatid utsöndras också huvudsakligen via njurarna. Plasmakoncentrationen av läkemedlet kan öka vid gravt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min) (21) och rekommenderas inte vid denna njurfunktionsnivå. Det finns begränsad erfarenhet av lixisenatid vid måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 30–59 ml/min), som därför bör användas med försiktighet i denna patientgrupp.

Liraglutid

Liraglutid utsöndras inte via njurarna och behöver inte dosjusteras vid lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Liraglutid rekommenderas inte till patienter med GFR < 30 ml/min.

I en nyligen publicerad 26 veckor lång, kontrollerad, dubbelblind studie med 279 patienter med GFR 30–59 ml/min fann man att liraglutid, jämfört med placebo, förbättrade den glykemiska kontrollen utan risk för hypoglykemier men att antalet patienter som avslutade behandlingen på grund av gastrointestinala biverkningar var högre (22).

Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdokument finns publicerade på lv.se/behandlingsrekommendationer

Dulaglutid

Dulaglutid utsöndras inte via njurarna. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild eller måttligt nedsatt njurfunktion. Den kliniska erfarenheten avseende behandling med dulaglutid vid GFR < 60 ml/min är dock begränsad. Dulaglutid rekommenderas inte till patienter med GFR < 30 ml/min.

SGLT-2-hämmare

SGLT-2-hämmare reglerar blodsockret genom att blockera resorptionen av glukos i njuren, vilket resulterar i glukosuri. På grund av sin verkningsmekanism är effekten av alla SGLT-2-hämmare beroende av njurfunktionen. Ju lägre GFR desto lägre uringlukosutsöndring och desto mindre glukossänkande effekt av läkemedlet (20). Det finns mycket begränsade kliniska data vid svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min) eller vid terminal njursvikt.

Det finns data som talar för att behandling med SGLT-2-hämmare kan ha en njurskyddande effekt utöver den glukossänkande effekten, med minskad hyperfiltration och minskad progress av albuminuri. Genom ökad vasokonstriktion i afferenta arterioli via tubuloglomerulär feedback minskas det intraglomerulära trycket, vilket kan leda till minskad hyperfiltration (20).

I en prespecifierad subgruppsanalys från EMPA-REG OUTCOME-studien som jämförde behandling med empagliflozin, som tillägg till annan diabetesbehandling, med placebo hos patienter med typ 2-diabetes och hög kardiovaskulär risk, fann man njurskyddande effekter hos patienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m² i empagliflozingruppen jämfört med placebo (23). I den nyligen publicerade CANVAS Program-studien, en sammanslagning av två studier (CANVAS och CANVAS-R), som jämförde behandling med kanagliflozin med placebo hos 10 142 patienter med typ 2-diabetes och hög kardiovaskulär risk, fann man en möjlig njurskyddande effekt av kanagliflozin. Progress av albuminuri, som var ett sekundärt effektmått, inträffade mer sällan i kanagliflozingruppen jämfört med placebogrupper. Man fann också att färre i kanagliflozingruppen uppnådde det sekundära kompositutfallet: > 40 % reduktion av eGFR, njurtransplantation eller njurrelaterad död (24). Se bakgrundsdokumentet [SGLT-2-hämmare](#) för mer detaljerad information.

Dapagliflozin

Dapagliflozin (25) rekommenderas inte till patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min). I en randomiserad kontrollerad studie (RCT) på 252 patienter med typ 2-diabetes och måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 30–59 ml/min) sågs ingen signifikant effekt på HbA1c med dapagliflozin jämfört med placebo. Däremot fann man signifikanta effekter på blodtryckssänkning samt viktneidgång i dapagliflozingruppen.

Dapagliflozin har inte studerats vid svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min) eller vid terminal njursjukdom.

Kanagliflozin

Kanagliflozin (26) bör inte nyinsättas till patienter med GFR < 60 ml/min. Om GFR är < 60 ml/min är maxdosen 100 mg × 1. Kanagliflozin bör sättas ut vid GFR < 45 ml/min.

Effekten av kanagliflozin har studerats hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR ≥ 30 till < 50 ml/min) i en placebokontrollerad RCT. I denna studie (n = 269) reducerades HbA1c signifikant i kanagliflozingruppen jämfört med placebogrupper. Man fann även signifikanta effekter på viktneidgång och blodtryckssänkning jämfört med placebo. Andelen biverkningar var dock högre i behandlingsgruppen jämfört med placebogrupper, med bland annat ökad risk för urinvägsinfektioner och vätskevolymrelaterade biverkningar (27).

”På grund av sin verkningsmekanism är effekten av alla SGLT-2-hämmare beroende av njurfunktionen”

Empagliflozin

Empagliflozin (28) bör inte nyinsättas till patienter med GFR < 60 ml/min. Om GFR < 60 ml/min är maxdosen 10 mg dagligen. Empagliflozin bör sättas ut vid GFR < 45 ml/min.

Empagliflozin reducerade HbA1c signifikant i en RCT med patienter med GFR 30–59 ml/min (29). Antalet rapporterade biverkningar var lika i behandlingsgruppen jämfört med placebogrupper. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR 15–29 ml/min) sågs inga signifikanta effekter på HbA1c jämfört med placebo.

Insulin

All typ av insulinbehandling kan användas vid typ 2-diabetes och nedsatt njurfunktion. Insulinclearance minskar dock parallellt med sjunkande GFR. Uppföljning med täta blodsockerkontroller och dosjusteringar är viktigt hos patienter med nedsatt njurfunktion för att kunna uppnå individuella behandlingsmål, utan att riskera allvarliga hypoglykemier (5).

Referenser

1. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes care*. 2014;37(10):2864–83.
2. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Skattning av njurfunktion. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2013. SBU-rapport; 214.
3. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1716–30.
4. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för diabetesvård. <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2017/2017-5-31>
5. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *American J Kid Dis*. 2012;60(5):850–86.
6. Graham GG, Punt J, Arora M, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(2):81–98.
7. Roussel R, Travert F, Pasquet B, et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med*. 2010;170(21):1892–9.
8. Ekstrom N, Schioler L, Svensson AM, et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open*. 2012;2(4).
9. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(4):Cd002967.
10. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *Jama*. 2014;312(24):2668–75.
11. Metformin EMA. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161212136375/anx_136375_sv.pdf
12. Asplund K, Wiholm BE, Lundman B. Severe hypoglycaemia during treatment with glipizide. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1991;8(8):726–31.
13. Jonsson A, Rydberg T, Sterner et al. Pharmacokinetics of glibenclamide and its metabolites in diabetic patients with impaired renal function. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;53(6):429–35.
14. Rosenkranz B, Profozic V, Metelko Z, et al. Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment. *Diabetologia*. 1996;39(12):1617–24.
15. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001;17(6):467–73.
16. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Annals Intern Med*. 2007;147(6):386–99.
17. Black C, Donnelly P, McIntyre L, et al. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(2):Cd004654.
18. Hasslacher C. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes care*. 2003;26(3):886–91.
19. Giorda CB, Nada E, Tartaglino B. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and renal or hepatic impairment. A systematic review of the literature. *Endocrine*. 2014;46(3):406–19.
20. Scheen AJ. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical use of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(7):691–708.
21. Scheen AJ. Pharmacokinetics and clinical use of incretin-based therapies in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Clinical Pharmacokinet*. 2015;54(1):1–21.
22. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo as add-on to glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (LIRA-RENAL): A Randomized Clinical Trial. *Diabetes care*. 2016;39(2):222–30.
23. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323–34.
24. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–57).
25. EMA. Assessment report dapagliflozin http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf
26. European Medicines Agency. Assessment report. Canagliflozin. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf
27. Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(10):1016–27.
28. EMA. Assessment report: Jardiance. International non-proprietary name: empagliflozin. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf
29. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(5):369–84.



Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdokument finns publicerade på lv.se/behandlingsrekommendationer

Viktkontroll vid typ 2-diabetes

Björn Eliasson, Björn Zethelius

Sammanfattning

Det finns ett tydligt samband mellan fetma (som ökar i förekomst i Sverige och världen) och typ 2-diabetes. Behandlingen av övervikt och fetma bör vara mångfacetterad och multidisciplinär, och inkludera medicinsk och kirurgisk specialistvård när så är påkallat. Tre läkemedel är godkända för behandling av övervikt och fetma: orlistat och liraglutid samt ett kombinationspreparat av naltrexon och bupropion. Orlistat hämmar lipaser i tarmen, vilket medför minskat upptag av fett; liraglutid och naltrexon/bupropion verkar genom aptithämning. Vikteffekterna varierar starkt mellan olika individer men är i genomsnitt måttliga. Med fördel erbjuds dessa läkemedel som en del i den övriga behandlingen, tillsammans med kostrådgivning. Nya läkemedel för behandling av övervikt och fetma är under utveckling, men den försvåras av förekomst av exempelvis psykiatriska biverkningar.

Övervikt och fetma

Fetma (BMI, *body mass index*, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) medför ökad risk för en rad olika sjukdomstillstånd, funktionsnedsättningar och förtida död, och risken för olika typer av sjuklighet tilltar vid ökande vikt. Enligt Folkhälsomyndigheten var förekomsten av fetma i åldern 16–84 år 14 % i riket år 2014. Det finns ett starkt samband mellan tilltagande övervikt och fetma och förekomsten av typ 2-diabetes. Prevalensen av diabetes beräknas till cirka 5 %. Genomsnittligt BMI vid typ 2-diabetes var 29,8 kg/m^2 i Sverige år 2016 (enligt Nationella Diabetesregistret).

Den behandling som ska erbjudas vid övervikt och fetma är motiverande samtal och livsstilsmodifierande insatser, eventuellt med stöd av psykologisk terapi (1). Faktorer som stärker behovet av behandling av övervikt och fetma är typ 2-diabetes, hög risk för eller etablerad hjärt-kärlsjukdom, hypertoni, blodfettrubbningar och fettlever. Behandlingen kan med fördel erbjudas av multidisciplinära team. Kostråd/kostbehandling samt råd om fysisk aktivitet, inklusive Fysisk aktivitet på Recept (FaR), är stommen i åtgärds paketet, men vid behov kan farmakologisk behandling eller *Very Low Calorie Diet* (VLCD; numera LED, lågenergidiet) läggas till. Det sistnämnda kräver dock vanligen behandling av dietist med erfarenhet av sådan behandling. Riskfaktorer för annan sjuklighet ska kontrolleras och behandlas, och det kan vara en fördel om glukossänkande behandling vid typ 2-diabetes sänker eller i alla fall inte höjer vikten.

Specialistvård bör omfatta både medicinsk och kirurgisk behandling. Den medicinska behandlingen kan lämpligen omfatta en kombination av kostrådgivning, fysisk aktivitet, kognitiv beteendeterapi, läkemedelsbehandling och behandling med LED. Åtgärderna bör i största möjliga omfattning

kombineras för att optimera effekten av behandlingen. För vissa patienter kan kirurgisk behandling vara aktuell. Fetmakirurgi kan vanligen erbjudas personer med BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ (2), eller vid BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ och komplicerande tillstånd såsom typ 2-diabetes med otillfredsställande glukoskontroll (2), fetmarelaterad kardiomyopati, svår sömnapné, lungemboli, venösa bensår, eller pseudotumor cerebri. Personen bör också tidigare ha gjort seriöst viktminskningsförsök, och inte uppvisa kontraindikationer som pågående missbruk, signifikant psykiatrisk ohälsa eller åstörningar.

Farmakologisk viktkontroll

Farmakologisk behandling av övervikt och fetma vid typ 2-diabetes ska vara en del av ett strukturerat omhändertagande, inkluderande kostförändringar, vid ett BMI som är högre än 27 kg/m^2 . För närvarande finns i Sverige tre godkända läkemedelsalternativ som är indicerade för viktminskning. I de kliniska studierna som legat till grund för godkännanden har effekterna jämförts med de som ses vid behandling med placebo.

”Det finns ett tydligt samband mellan fetma och typ 2-diabetes”

Orlistat

Substansen har en hämmande inverkan på gastrointestinala lipaser. Den viktsänkande effekten medieras via den inducerade fettmalabsorptionen. Biverkningarna orsakas också av denna effekt och gastrointestinala besvär och onormal avföring är vanligt förekommande. I övrigt tolereras det väl. Orlistat är godkänt sedan 1998 (3) och doseras 120 mg peroralt 3 gånger dagligen med föda till huvudmåltiderna. En receptfri variant finns som doseras 60 mg 3 gånger dagligen med föda till huvudmåltiderna. Kliniska studier har visat gynnsamma metabola effekter inklusive en förbättring av HbA1c (upp till 0,5 procentenheter eller 5 mmol/mol). Behandlingen ska avbrytas efter 12 veckor om den inte har lett till en viktminskning på 5 %. Viktsänkande effekt efter ett års behandling är måttlig. Långtidsbehandling över fyra år har studerats i XENDOS-studien (4), men kardiovaskulära säkerhetsdata saknas.

Liraglutid

Substansen är en acylerad human GLP-1-receptoragonist som reglerar aptiten genom ökad känsla av mättnad och samtidig minskad känsla av hunger vilket leder till minskat energiintag. Liraglutid, som ges som subkutan injektion en gång dagligen vid valfri tidpunkt (maximal dos 1,8 mg/dag), är godkänt för behandling av typ 2-diabetes sedan 2009. Liraglutid medför i allmänhet sänkning av såväl glukosnivå och HbA1c, som vikt. De vanligaste biverkningarna är gastrointestinala besvär och illamående. För information om effekter på hjärt-kärlsjukdom och mortalitet, se avsnitt om GLP-1-receptoragonister vid behandling av typ 2-diabetes i behandlingsrekommendationen samt bakgrundsdokumentet [Inkretinbaserad behandling av typ 2-diabetes – DPP-4-hämmare och GLP-1-receptoragonister](#).

Substansen är också godkänd för indikationen fetma (även utan typ 2-diabetes) sedan 2015 (5). Den avsedda dagliga dosen för viktminskning är upp till 3 mg. Behandlingen ska avbrytas efter 12 veckor om den inte har lett till en viktminskning på 5 %. Viktsänkande effekt efter ett års behandling är i genomsnitt måttlig.

Godkännandet för liraglutid för indikationen fetma bygger på kliniska studier där totalt 5 800 feta eller överviktiga patienter har deltagit, inklusive en studie för utvärdering av effekterna vid övervikt, fetma och typ 2-diabetes (6). Läkemedlet bidrog signifikant till viktminskning men bedöms också kunna ge biverkningar som höjd hjärtfrekvens, i sällsynta fall akut bukspottskörtelinflammation, samt gallsten och gallblåseinflammation.

”Det pågår en intensiv utveckling av nya läkemedel för behandling av fetma”

Naltrexon/bupropion

Naltrexon/bupropion är godkänt av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA sedan 2015 men marknadsförs ännu inte i Sverige (5). Det är ett kombinationspreparat innehållande 7,2 mg naltrexon och 78 mg bupropion. Läkemedlet ges peroralt på morgonen. Behandlingen trappas upp under en fyraveckorsperiod och ska avbrytas efter 16 veckor om den inte har lett till en viktminskning på 5 %. Viktsänkande effekt efter ett års behandling är i genomsnitt måttlig.

Den exakta aptitpåverkande verkningsmekanismen är inte fullständigt känd. Kombinationen har visats ge mer uttalad viktsänkning jämfört med behandling med enbart bupropion. Kombinationen påverkar kärnor i hypothalamus och i det mesolimbiska dopaminerga belöningssystemet så att naltrexon förstärker bupropioneffekten. Dessa substanser som nu godkänts i kombination är sedan tidigare väl prövade och utvärderade för andra tillstånd eller sjukdomar, och här utnyttjas båda substansernas kända hämning av aptiten.

Naltrexon kan ge biverkningar i form av illamående och magsmärtor, minskad aptit, muskel- och ledvärk, trötthet, huvudvärk och yrsel, sömnsvårigheter, svettningar, hudutslag och nedsatt potens. I sällsynta fall kan naltrexon ge upphov till måttlig till svår depression, leverpåverkan och blödningsrubbnings på grund av trombocytopeni.

Bupropion i sig har kända biverkningar i form av sömnsvårigheter, minskad aptit, muntorrhet, gastrointestinala besvär, huvudvärk och yrsel. Bupropion sänker också kramptröskeln och kan ge krampor vid höga doser.

Nya, inte godkända och tillbakadragna läkemedel

Eftersom fetma sprider sig epidemiskt över världen pågår en intensiv utveckling av nya läkemedel för dess behandling. Det har dock visat sig svårt att utveckla läkemedel som hämmar aptiten och därigenom minskar vikten utan oacceptabla biverkningar. En nyligen publicerad studie visar att en stor majoritet av viktsänkande läkemedel som blivit godkända mellan åren 1950 och 2015 på någon marknad, har dragits tillbaka på grund av allvarliga biverkningar (7). Av de 25 läkemedel som identifierades hade 23 stycken centralstimulerande mekanismer. Av dessa fungerade 22 som aptit-sänkare, framför allt genom centralstimulerande effekter på adreno-, dopamin- och serotoninreceptorer, medan ett påverkade cannabinoidreceptorer. Biverkningar i form av psykiatriska störningar, hjärtproblem, missbruks- eller beroendeproblem har utgjort majoriteten av orsakerna till tillbakadragningarna.

Bland nya läkemedel återfinns exempelvis kombinationsläkemedel av fentermin och topiramid i tablettform som är godkänt av FDA i USA vid fetma men anses ha fler biverkningar än kombinationen naltrexon/bupropion. Denna produkt har inte godkänts i Europa efter en negativ bedömning av EMA. Lorcaserin är också godkänt av FDA men inte i EU. Ansökan om registrering i EU har dragits tillbaka av företaget.

Referenser

1. Eliasson B, Larsson I, Liljegren A, et al. Behandling av övervikt och fetma. Göteborg: Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centrum; 2015. Report No.: 84.
2. Nationella riktlinjer för diabetesvård – Stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2015.
3. EPAR summary for the public: Xenical 2008. 9 May 2017.
4. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. XENICAL in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004;27(1):155-61.
5. EPAR summary for the public: Mysimba (naltrexone/bupropion) 2015. 9 May 2017.
6. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(7):687-99.
7. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of anti-obesity medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review. *BMC Med*. 2016;14(1):191.

Äldre och typ 2-diabetes

Stefan Jansson

Sammanfattning

Äldre (≥ 65 år) med typ 2-diabetes är en mycket heterogen grupp med alltifrån relativt friska, aktiva personer till de mest sjuka äldre som är sköra, funktionshindrade, omsorgsberoende eller har omfattande behov av sjukvård. Samsjuklighet är vanligt med stor risk för såväl under- som överbehandling och behandlingsvalen blir komplexa och tidskrävande för att minimera risken för felbehandling. Med beaktande av samsjuklighet syftar läkemedelsbehandlingen vid typ 2-diabetes till att minska risken för framtida komplikationer med bibehållen god livskvalitet. Målet för HbA1c måste därför i hög grad individanpassas. Metformin är förstahandsval med beaktande av framför allt njurfunktionen. Många sköra äldre i eget boende eller i särskilda boenden får hjälp med behandlingen från flera olika aktörer. Detta kräver samverkan och att behandlingsplanen är optimerad och klargjord för alla parter, så att patientsäkerheten kan hållas hög. De mest sjuka äldre med svår samsjuklighet och skörhet kräver i ännu högre grad god omvårdnad och ställningstagande till utsättning av läkemedel som inte längre har meningsfull effekt.

Inledning

Äldre (≥ 65 år) med typ 2-diabetes är en mycket heterogen grupp bestående av alltifrån relativt friska aktiva personer till de mest sjuka äldre som är sköra, funktionshindrade, omsorgsberoende och/eller har behov av omfattande sjukvård. Dessutom tenderar skillnaden mellan biologisk och kronologisk ålder att öka med åren vilket ytterligare gör gruppen oenhetlig. I denna åldersgrupp, där risken för att utveckla diabetes ökar med stigande ålder, finns uppskattningsvis 225 000 personer med typ 2-diabetes och majoriteten har läkemedelsbehandlad typ 2-diabetes. Antalet personer med typ 2-diabetes förväntas öka de kommande åren, framför allt beroende på att personer med typ 2-diabetes lever längre med sin sjukdom idag jämfört med tidigare. Samsjuklighet är vanligt vilket innebär att var tredje äldre individ med typ 2-diabetes dessutom har tre eller fler andra kroniska sjukdomar. Valet av behandling blir därmed komplex och tidskrävande för att minimera risken för felbehandling. Risken för såväl under- som överbehandling är särskilt stor då en person med diabetes ofta har flera andra kroniska

sjukdomar samtidigt. Att individanpassa behandlingen och tillämpa rekommendationer från flera olika riktlinjer parallellt är en stor utmaning som kräver lyhördhet och nära dialog mellan den äldre personen och behandlaren. Andra tillstånd kopplade till diabetes utgörs av så kallade ”geriatriska syndrom” som uppkommer beroende på att kroppens organ och fysiologiska processer sviktar med tilltagande ålder. Geriatriska syndrom innefattar demens, depression, förlust av muskelmassa, malnutrition, nedsatt kognitiv funktion, nedsatt rörelseförmåga med ökad falltendens och urininkontinens.

”Äldre (≥ 65 år) med typ 2-diabetes är en mycket heterogen grupp”

Glukoskontroll

Med beaktande av samsjuklighet och geriatriska syndrom syftar behandlingen till att minska risken för framtida komplikationer som påverkar överlevnaden, framför allt från hjärta och kärl. Även mikrovaskulära komplikationer är viktiga att minska då dessa i hög grad påverkar livskvalitet och behovet av omsorg. De etablerade riskfaktorerna för utvecklandet av diabeteskomplikationer utgörs främst av triaden glukos-, blodtrycks- och kolesterolnivå, varav de två sistnämnda har rimligt stöd i kliniska studier även hos äldre (> 75 år) (1). Studier av intensiv, glukossänkande behandling har ofta exkluderat äldre eller innefattat alltför få individer för att kunna utvärderas tillräckligt. Det övergripande målet med behandlingen är symtomfrihet från hyperglykemi med bibehållen god livskvalitet. Målet för HbA1c måste i hög grad individanpassas med hänsyn tagen till bland annat sjukdomsduration, njurfunktion, risk för hypoglykemi och följsamhet till behandlingen, se Tabell II i behandlingsrekommendationen **Läkemedelsbehandling för glukoskontroll vid typ 2-diabetes**. Hyperglykemi, med de klassiska diabetessymtomen som törst och ökad urinproduktion, har en rad negativa effekter på kroppen varav nedsatt kognition, trötthet, initiativlöshet och inaktivitet utgör några exempel. Dessa symtom uppstår vanligtvis när plasmaglukos överskrider njurarnas tröskelvärde för att återuppta glukos i njuren, vilket sker när plasmaglukos är $> 10\text{--}12$ mmol/l, och medför ett onödigt lidande för individen.

Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdokument finns publicerade på lv.se/behandlingsrekommendationer

Ett rimligt mål är att plasmaglukos bör ligga < 15 mmol/l hos alla för att undvika symtom, men enstaka höga värden < 25 mmol/l utan symtom föranleder oftast ingen akut åtgärd. Högre glukosnivåer är associerade med sämre kognitiv funktion (2) men den optimala glukosnivån, mätt som HbA1c, har varit mer svårbestämd. Hittillsvarande studieresultat vid intensiv glukossänkande behandling har inte kunnat påvisa någon långsiktigt positiv effekt på kognitionen (3). Som mål för behandlingen är HbA1c-måttet inte användbart för sköra äldre med relativt kort återstående förväntad livslängd, när målet är symtomfrihet och inte prevention mot komplikationer. Å andra sidan är det mycket viktigt att förhindra episoder av allvarlig hypoglykemi som ökar risken för hjärtarytmier och plötslig död. Hypoglykemi kan uppstå vid alltför intensiv glukossänkande behandling (HbA1c < 50 mmol/mol) och påverkar kognitionen negativt och är associerat med ökad demensrisk. En studie på sköra äldre i 80-årsåldern, i syfte att studera hypo- och hyperglykemiepisoder i samband med att nya riktlinjemål för HbA1c på < 64 mmol/mol implementerades, kunde visa på ökad användning av diabetesläkemedel och färre individer med hyperglykemi men fler fall av svår hypoglykemi som krävde sjukhusvård (4). Hypoglykemi kan även ge svårtolkade symtom som oro, oklarhet och andra kognitiva störningar hos framför allt sköra äldre, varför blodglukos alltid ska kontrolleras i oklara situationer, som exempelvis vid nattlig förvirring.

Hemsjukvård och särskilda boenden

Många sköra äldre i eget boende får idag hjälp med behandlingen av sin typ 2-diabetes via hemsjukvård. Äldre i särskilda boenden får mer omfattande insatser. Flera behandlare samverkar vilket kräver att behandlingsplanen är optimerad och klargjord för alla parter så att patientsäkerheten kan hållas hög. Nationella programrådet för diabetes har för ändamålet tagit fram ett vårdprogram som tydliggör vilka olika roller och vilket ansvar olika behandlare har i vården av äldre med diabetes (5). Kompletterande dokument om hur äldres läkemedelsanvändning kan förbättras samt indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre finns utgiven av SBU (6) respektive Socialstyrelsen (7).

Glukossänkande läkemedelsbehandling

Förstahandsval

Metformin är förstahandsval om inte kontraindikationer föreligger, det vill säga nedsatt njurfunktion eller katabola tillstånd och multisjuklighet. Metformin utsöndras via njurarna, i hög grad via tubulär sekretion, vilket innebär att dess eliminering är starkt beroende av njurarnas funktion.

Vid behandling med detta läkemedel bör därför eGFR regelbundet beräknas. Patienten ska få både muntlig och skriftlig information med särskilt beaktande av försiktighetsåtgärder vid risksituationer såsom gastroenterit, kontrasttillförsel och samtidig behandling med andra läkemedel, till exempel ACE-hämmare/ARB, kaliumsparande diuretika och antiinflammatoriska läkemedel (NSAID). Dosen bör reduceras till max $1\ 000$ mg $\times 2$ vid eGFR 45–60 ml/min, max 500 mg $\times 2$ vid eGFR 30–45 ml/min och sätts ut vid ett eGFR < 30 ml/min. Nyinsättning rekommenderas inte vid eGFR < 45 ml/min. Njurfunktionen och därmed clearance för metformin kan snabbt försämrans vid tillstånd med vätskebrist, som kräkningar, diarré, feber eller dåligt vätskeintag. Metforminbehandlingen ska då, åtminstone tillfälligt, stoppas och omprövas vid återinsättning. Särskild observans krävs för patienter som har dosdispenserade läkemedel och samtidigt ökad risk för akuta sjukdomstillstånd, i händelse av att metformin behöver sättas ut.

”Metformin är förstahandsval om inte kontraindikationer föreligger, till exempel nedsatt njurfunktion”

Andrahandsval

DPP-4-hämmare är ett bra alternativ hos äldre patienter med nedsatt njurfunktion och/eller ökad risk för hypoglykemier. Dosreduktion vid eGFR < 60 ml/min krävs för sitagliptin, saxagliptin och vildagliptin medan linagliptin kan användas utan dosjustering.

Insulinbehandling är ett bra och välbeprövat andrahandsval då metformin inte gett en tillräcklig effekt eller är kontraindicerat. Insulinbehandling kan även vara ett förstahandsval vid markant sänkt njurfunktion, katabola tillstånd med HbA1c > 70 mmol/mol, viktnedgång, febersjukdomar, sårinfektioner samt vid dåligt vätskeintag. Lägsta möjliga dos bör eftersträvas. Medellångverkande NPH-insulin i endosregim, eller vid behov i tvådosregim med NPH-insulin eller tvåfasinsulin, kan användas. Långverkande insulinanaloger kan vara av värde där uppsatt HbA1c-mål inte kan nås på grund av upprepade hypoglykemier. I första hand bör då utrymmet för att reducera insulindoserna ses över.

Repaglinid kan ges i monoterapi eller som tillägg till metformin om detta läkemedel inte gett en tillräcklig effekt. Repaglinid påverkas minimalt vid njursjukdom, dock finns inga data vid eGFR < 20 ml/min. Risk för hypoglykemi finns.

Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdocument finns publicerade på lv.se/behandlingsrekommendationer

De mest sjuka äldre

Hos de mest sjuka äldre förekommer i hög grad samsjuklighet, vilket ofta innebär ökad prevalens av nedsatt njurfunktion, försämrad nutrition med viktnedgång samt kognitiv svikt. Mål för den glukossänkande behandlingen blir i de flesta fall undvikande av hypoglykemi respektive symtomgivande hyperglykemi (P-glukos 10–15 mmol/l) snarare än förebyggande av komplikationer. Av den anledningen är det inte rekommenderat att använda ett HbA1c-mått som mål för behandling. Däremot kan mätning av HbA1c i vissa fall ge en vägledning om under- eller överbehandling föreligger.

Såväl metformin som sulfonureider bör undvikas. Här kan lämpliga behandlingsval vara insulin med endosregim, såsom ett NPH-insulin, med beaktande av eventuell njurfunktionsnedsättning som kräver lägre insulindoser. Risk för hypoglykemi finns. Ett alternativ kan vara en DPP-4-hämmare, eftersom det är enkelt att administrera och innebär en låg risk för hypoglykemi. I detta fall måste eventuell njurfunktionsnedsättning beaktas och läkemedelsdosen reduceras.

Referenser

1. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för diabetesvården 2010 - Stöd för styrning och ledning: Socialstyrelsen; 2010.
2. Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, Schwartz AV, Simonsick EM, Satterfield S, et al. Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia. *Arch Neurol.* 2012;69(9):1170-5.
3. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, Lazar RM, Gerstein HC, Murray AM, et al. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol.* 2011;10(11):969-77.
4. Lee SJ, Boscardin WJ, Stijacic Cenzer I, Huang ES, Rice-Trumble K, Eng C. The risks and benefits of implementing glycemic control guidelines in frail older adults with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(4):666-72.
5. Nationella programrådet diabetes. Vårdprogram - äldre med diabetes: Sveriges Kommuner och Landsting; 2015.
6. SBU. Äldres läkemedelsanvändning – hur kan den förbättras? En systematisk litteraturoversikt.: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering; 2009.
7. Socialstyrelsen. Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre. Stockholm: Socialstyrelsen; 2017. p. 45-8.



Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdocument finns publicerade på lv.se/behandlingsrekommendationer

Typ 2-diabetes hos barn och ungdomar

Gun Forsander

Sammanfattning

Typ 2-diabetes hos unga individer är ett globalt stort och ökande problem. Sjukdomen är förenad med hög mortalitet och morbiditet och är hos unga oftast kopplat till grav övervikt/fetma och en svår psykosocial situation.

Redan vid diagnos kan vasculära komplikationer förekomma och det samlade diabetesteamets resurser behövs för ett adekvat och långsiktigt omhändertagande. Det är viktigt men ibland svårt att skilja mellan typ 1- och typ 2-diabetes hos en ung individ. Det är därför väsentligt att diagnosen omprövas 6–12 månader efter sjukdomsdebut. Sjukdomen progredierar snabbt och insulinberoende förefaller komma snabbare hos ungdomar än bland dem som utvecklar typ 2-diabetes senare i livet.

All diabetesvård för barn och ungdomar ska ske hos diabetesteam i anslutning till barnmedicinsk klinik. Ofta krävs ett samarbete med obesitasinriktat pediatrikt team.

Bakgrund

År 2025 bedöms det att det globalt kommer att finnas 268 miljoner barn och ungdomar med övervikt, varav 91 miljoner med fetma. Fetmarelaterade sjukdomar kommer att öka hos barn och 12 miljoner beräknas utveckla nedsatt glukostolerans och 4 miljoner få diagnosen typ 2-diabetes inom ett decennium. Hypertension och leversteatos hos barn kommer fortsätta att öka i omfattning. Fortsatt arbete för att minska övervikt- och fetmautvecklingen är därför oerhört viktigt.

I USA räknar man med cirka 5 000 nya fall av typ 2-diabetes per år. I Sverige är typ 2-diabetes ännu en sällsynt diagnos i åldersgruppen upp till 18 år och dessa fall utgör endast cirka 1 % av diabetespopulationen i denna ålder. Antalsmässigt är det jämförbart med monogen diabetes. Enligt SWEDIABKIDS, det svenska barndiabetesregistret, hade runt 70 individer < 18 år typ 2-diabetesdiagnos 2016.

Diagnos

Alla barn och ungdomar < 18 år med nydiagnostiserad eller misstänkt diabetes mellitus, visat genom upprepade fP-glukos ≥ 7 mmol/l eller symtom på diabetes och minst två slumpmässigt tagna P-glukos samma dag, alternativt som 2-timmarsvärde vid peroral glukosbelastning $\geq 11,1$ mmol/l, ska remitteras till barnmedicinsk akutmottagning samma dag.

Markörer som talar för typ 2-diabetes är fetma/övervikt, *acanthosis nigricans* (mörka fläckar på huden) samt hereditet för sjukdomen. Flickor har ökad risk jämfört med pojkar. Vissa etniska grupper har ökad risk, liksom ungdomar ur mindre privilegierade samhällsgrupper. Typ 2-diabetes före puberteten förekommer mycket sällan (1).

Med en hög andel övervikt/fetma i normalpopulationen, vilket också återspeglas hos barn och ungdomar med typ 1-diabetes, kan det vara svårt att skilja mellan typ 1 och typ 2 (2,3). Diabetesassocierade antikroppar, ketos och även ketoacidosis kan förekomma också vid typ 2-diabetes (4,5).

Sedan 2005 tas HLA (humant leukocytantigen) och diabetesspecifika antikroppar samt C-peptid vid diabetesdiagnos på barn i Sverige, inom ramen för BDD (Bättre Diabetes Diagnos). Svaren på dessa undersökningar brukar ge en god vägledning för diagnos. Korrekt diagnos är viktigt att ställa eftersom fortsatt utredning/screening, utbildning, kost- och livsstilsråd samt farmakologisk behandling och prognos skiljer mellan typ 1- och typ 2-diabetes samt monogen diabetes.

För att så tidigt som möjligt identifiera barn i riskzonen för typ 2-diabetes rekommenderar Svensk Barnfetmaforening rutiner avseende kontroll och utredning av blodsockerreglering för barn med generell fetma. Anamnes som visar hereditet för fetma, typ 2-diabetes, hyperlipidemi, hypertoni, hjärtkärlsjukdom/stroke ska föranleda provtagning med f-glukos, f-insulin och HbA1c. Detta gäller alla barn med fetma senast från nio år, tidigare vid extrem fetma eller andra riskfaktorer. Oralt glukostoleranstest (OGTT) bör göras inom 3 månader om fP-glukos $> 6,1$ mmol/l (*impaired fasting glycaemia*, IFG, enligt WHO) eller HbA1c > 38 mmol/mol. I samband med OGTT bör nya fasteprover kontrolleras.

Prover bör tas årligen om BMI-SDS är konstant eller ökar, fP-glukos $> 6,1$ mmol/l, HbA1c > 38 mmol/mol (Svenska Barnläkarforeningens (BLF) guidelines 2017).

”I Sverige är typ 2-diabetes ännu en sällsynt diagnos i åldersgruppen upp till 18 år”

Behandling

Typ 2-diabetes hos unga skiljer sig från de vuxnas sjukdom genom snabbare betacellsförlust och accelererande komplikationsutveckling (6,7).

Ett multidisciplinärt team med insatser från flera professioner är nödvändigt, det vill säga diabetolog, diabetessjuksköterska, kurator, psykolog och dietist.

Ett familje-individuellt perspektiv krävs för framgångsrik behandling. Hela familjen måste förstå och stödja betydelsen av livsstilsmodifiering med ökad fysisk aktivitet, viktnedgång och anpassad mathållning. Alla råd från diabetes teamet bör vara språkligt och kulturellt anpassade till den aktuella situationen.

I väntan på provsvar och verifiering av misstänkt typ 2-diabetes kan insulinbehandling påbörjas initialt. Detta reducerar glukostoxiciteten och kan minska komplikationsrisken på sikt (8).

Vid ketos eller ketoacidosis är initial insulinbehandling särskilt viktig liksom vid HbA1c > 75 mmol/mol och/eller plasmaglukos > 13,9 mmol/l (9).

Den farmakologiska behandlingsarsenalen vid typ 2-diabetes hos tonåringar är ännu begränsad till insulin och/eller metformin även om det pågår globala studier för godkännande av DPP-4-hämmare, GLP-1-analoger och SGLT2-hämmare till ungdomar.

”Med en hög andel övervikt/fetma i normalpopulationen kan det vara svårt att skilja mellan typ 1 och typ 2”

Parallellt med eventuell initial insulinbehandling sätts metformin in successivt, med startdosen 500 mg × 1 ökande till maximalt 2 000 mg fördelat på två doser. Dosökning sker med 500 mg var tredje vecka för att minska risken för gastrointestinala biverkningar.

Metforminbehandlingen ska tillfälligt avbrytas före eller vid tidpunkten för röntgenundersökning med jodhaltiga kontrastmedel. Metformin kan åter sättas in tidigast 48 timmar efter undersökningen, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil. Metformin är kontraindicerat vid grav njursvikt. Akuta tillstånd med risk för vävnadshypoxi och sänkt njurfunktion, såsom svår hjärtsvikt, respirationssvikt, leversvikt, allvarlig infektion, alkoholintoxikation och chock utgör också kontraindikationer för behandling med metformin. För utförlig information om kontraindikationer och behov av försiktighet, se respektive produktinformation för metformin innehållande läkemedel.

TODAY-studien, som är den enda, hittills publicerade behandlingsstudien på ungdomar med typ 2-diabetes som kombinerat livsstilsförändringar med metformin, fann att enbart metformin gav hållbart sänkt HbA1c (< 64 mmol/mol) under minst 6 månader hos hälften av deltagarna (10). Kombinationsbehandling med livsstilsintervention gav i denna studie ingen ytterligare förbättring avseende HbA1c.

Efter noggrann utredning kan bariatrisk kirurgi komma ifråga för viktreduktion även hos tonåringar med grav fetma och typ 2-diabetes. Samma grad av viktreduktion, diabetesremission och förbättring av de kardiovaskulära riskfaktorerna som hos vuxna är visade (11–14).

Målsättning med behandlingen

Normoglykemi eftersträvas och ett HbA1c < 48 mmol/mol.

Om målet inte uppnås med metformin och basinsulin upp till 1,2 E/kg/dygn bör insulin som måltidsdos insättas.

Komorbidity och screening

Som vid all diabetes hos barn och unga upp till 18 års ålder ska registrering i SWEDIABKIDS ske och provtagning för BDD (Bättre Diabetes Diagnos) göras vid diagnostillfället.

Vid typ 2-diabetes hos unga kan ibland vaskulära komplikationer påvisas redan vid diagnostillfället (15). Kontroll av blodtryck, lipidstatus, urinprov för albumin-kreatininkvot och retinopatiscreening måste ske vid diagnostillfället och behandling vid behov insättas.

- Blodtrycket (BT) bör kontrolleras vid varje återbesök. Förhöjt blodtryck bör konfirmeras vid två ytterligare tillfällen. Hypertension hos barn definieras som medeltryck systoliskt och/eller diastoliskt > 95 percentilen för ålder, kön, längd. Högt BT räknas som > 90:e percentilen. Som blodtryckssänkande behandling sätts ACE-hämmare in i första hand, i andra hand angiotensinreceptorblockerare (ARB), kalciumkanalblockerare eller diuretika. Vid behov sätts kombinationsbehandling in.
- Dyslipidemiscreening bör ske årligen. Målvärde LDL < 2,6 mmol/l. Om LDL-nivån ligger över målvärdet efter blodglukosreglering och kostrådgivning, bör statinbehandling sättas in.
- Retinopatiscreening ska ske årligen.
- Leversteatos (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) ska utvärderas vid debut och därefter screenas leverstatus årligen. Vid fortsatt förhöjda levervärden trots viktning och tillfredsställande glykemisk kontroll bör remiss till gastroenterolog skickas.
- Tecken på PCO (polycystiskt ovarium) och menstruationsrubbing ska uppmärksammas årligen, liksom sömnapné och ortopediska problem kopplat till övervikt/fetma.
- Årlig screening för depression och annan psykisk ohälsa är viktig. Den psykosociala och skolmässiga situationen är ofta komplicerad hos en ungdom med typ 2-diabetes och diabetesteamets samlade resurser behöver sättas in (16). Neurokognitiv funktionsutredning är av särskilt värde för adekvat stöd i hem och skola vid typ 2-diabetes.
- Bruk av tobak, alkohol och andra droger måste uppmärksammas och hjälp att bli drogfri erbjudas.

Källor: *American Diabetes Association (ADA) guidelines 2017, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) guidelines 2017, BLF guidelines 2017.*



Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdokument finns publicerade på lv.se/behandlingsrekommendationer

Referenser

1. Tfayli H, Bacha F, Gungor N, et al. Phenotypic type 2 diabetes in obese youth: insulin sensitivity and secretion in islet cell antibody-negative versus -positive patients. *Diabetes* 2009;58:738–744.
2. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007;297:2716–2724.
3. DuBose SN, Hermann JM, Tamborlane WV, et al.; Type 1 Diabetes Exchange Clinic Network and Diabetes Prospective Follow-up Registry. Obesity in Youth with Type 1 Diabetes in Germany, Austria, and the United States. *J Pediatr* 2015;167:627.
4. Turner R, Stratton I, Horton V, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *UK Prospective Diabetes Study Group. Lancet* 1997;350:1288–1293.
5. Georgeanna J, Klingensmith, Laura Pyle, et al. for the TODAY Study Group. The Presence of GAD and IA-2 Antibodies in Youth with a Type 2 Diabetes Phenotype. Results from the TODAY study. *Diabetes Care* 2010 Sep; 33(9): 1970-1975.
6. Nadeau KJ, Anderson BJ, Berg EG, et al. Youth-onset type 2 diabetes consensus report: current status, challenges, and priorities. *Diabetes Care* 2016;39:1635.
7. Copeland KC, Zeitler P, Geffner M, et al.; TODAY Study Group. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:159.
8. Kramer CK, Zinman B, Choi H, et al. Predictors of sustained drug-free diabetes remission over 48 weeks following short-term intensive insulin therapy in early type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2016;4:e000270. doi: 10.1136/bmjdr-2016-000270. PMID: 27547422 ClinicalTrials.gov NCT01270789.
9. Nadeau KJ, Anderson BJ, Berg EG, et al. Youth-onset type 2 diabetes consensus report: current status, challenges, and priorities. *Diabetes Care* 2016;39:1635.
10. TODAY Study Group, Zeitler P, Epstein L, Grey M, et al. Treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth: a study of the comparative efficacy of metformin alone or in combination with rosiglitazone or lifestyle intervention in adolescents with type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007;8:74–87.
11. Olbers T, Beamish AJ, Gronowitz E, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in adolescents with severe obesity (AMOS): a prospective, 5-year, Swedish nationwide study. *Lancet*. Published: 05 January 2017. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30424-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30424-7).
12. Sjöholm K, Anveden A, Peltonen M, et al. Evaluation of current eligibility criteria for bariatric surgery: diabetes prevention and risk factor changes in the Swedish obese subjects (SOS) study. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1335-40.
13. Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, et al. Weight Loss and Health Status 3 Years after Bariatric Surgery in Adolescents. *The New England journal of medicine*. 2016;374(2):113-23.
14. Jarvholm K, Karlsson J, Olbers T, et al. Characteristics of adolescents with poor mental health after bariatric surgery. *Surgery for obesity and related diseases. Official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2016;12(4):882-90.
15. Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, et al. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1300.
16. Danielsson P, Kowalski J, Ekblom O, et al. Response of severely obese children and adolescents to behavioral treatment. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2012;166(12):1103-8.



Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdokument finns publicerade på lv.se/behandlingsrekommendationer

Läkemedelsbehandling av typ 2-diabetes i olika befolkningsgrupper

Louise Bennet, Araz Rawshani

Sammanfattning

Invandrare från Mellanöstern, Afrika, Sydamerika och Asien utgör högriskgrupper för typ 2-diabetes, vilken är en av de mest kostnadsdrivande sjukdomarna i den svenska sjukvården idag. Det föreligger extensiva kunskapsluckor avseende sjukdomspanorama, bakomliggande sjukdomsdrivande mekanismer, primärprevention och sist men inte minst utvärdering av behandling av typ 2-diabetes i olika etniska och socioekonomiska undergrupper. Sammantaget medför detta stora utmaningar för sjukvården.

I detta bakgrundsdocument belyses att evidensen för läkemedelsbehandling vid typ 2-diabetes i olika etniska och socioekonomiska grupper inte är tillräckligt utvärderad. Större randomiserade, kontrollerade långtidsstudier i syfte att utvärdera vilka farmakologiska respektive icke-farmakologiska behandlingar som har effekt på diabetesrelaterad morbiditet och mortalitet i olika etniska och socioekonomiska subgrupper behövs.

Inledning

Invandrare från Afrika, Sydamerika, Asien samt Europa, utgör stora befolkningsgrupper i Sverige. Den största invandrargruppen utgörs av personer från Mellanöstern, vilka representerar en högriskpopulation för typ 2-diabetes med dubbelt så hög förekomst som i den svenskfödda populationen (1-3).

Diabetessjukdomens patofysiologi, kliniska karaktäristika och naturalförlopp är mer mångfacetterad än man tidigare trott och etnicitet utgör en central dimension i detta (4). Att vara född i Mellanöstern utgör en oberoende riskfaktor för typ 2-diabetes, oavsett andra diabetesdrivande riskfaktorer (3). Det finns etniska skillnader i insulinresistens (5,6), risk att utveckla diabetes (7-9), förekomst av riskfaktorer (2) samt komplikationer (8,10,11), vilket kan förklaras av faktorer kopplade till genetik, epigenetik, levnadsvanor och migration. Till exempel utvecklar asiater typ 2-diabetes i yngre åldrar och vid lägre BMI jämfört med kaukasier, sannolikt till följd av tidigare utmattning av de insulinproducerande beta-cellerna (4,7).

Utsatt socioekonomi anhopas många gånger i den invandrade befolkningen och det är känt att låg inkomst och låg utbildningsgrad är associerat med ökad risk för typ 2-diabetes, kardiovaskulär sjukdom och död (2,12). Genesen till den ökade diabetesrisken i relation till etnicitet och socioekonomi är således mångfacetterad. I syfte att hitta den mest framgångsrika diabetesbehandlingen är det där-

med viktigt att identifiera riskgrupper samt implementera individanpassade behandlingar. Syftet med detta bakgrundsdocument är att presentera aktuell evidens för läkemedelsbehandling vid typ 2-diabetes i relation till etnicitet.

Farmakologisk behandling av typ 2-diabetes Nationella studier av glykemisk kontroll och etnicitet

I Nationella Diabetesregistret följdes i 10 år cirka 132 000 personer med nydiagnostiserad typ 2-diabetes (2). I studien hade invandrare, särskilt de födda utanför Europa, fler läkarbesök och de fick tidigare insatt glukossänkande behandling jämfört med personer födda i Sverige. Trots detta hade invandrarna betydligt sämre glykemisk kontroll. Sannolikheten att de inte nådde det nationella målvärdet för HbA1c var 28–110 % högre jämfört med personer födda i Sverige och de hade också avsevärt högre risk (51–92 %) att utveckla albuminuri. Efter 10 år nådde nästan hälften av alla patienter från höginkomstländer målvärdet för HbA1c, medan motsvarande siffror för svenskar födda i Afrika, Sydostasien och Mellanöstern var 5 %, 25 % respektive 30 %. Studiens slutsats var att det nationella målvärdet för HbA1c var svårt att uppnå för icke-europeiska invandrare (2).

I populationsstudien MEDIM som nyligen genomfördes i Malmö, inkluderades över 2 000 deltagare. I studien visades att första generationens invandrare födda i Irak, i jämförelse med icke invandrade svenskar, är mer insulinresistenta, har dubbelt så hög risk för typ 2-diabetes och insjuknar 6–7 år tidigare oavsett andra diabetesdrivande riskfaktorer (3,5). Liknande sårbarhet har påvisats bland andra etniska grupper, särskilt asiater (7,8). Randomiserade kontrollerade interventionsstudier för levnadsvanor riktade till denna högriskpopulation som ännu inte utvecklat diabetes, visar att den kardiometabola riskprofilen på kort sikt gynnas av kulturellt anpassad intervention av levnadsvanor (13,14). Detta är i linje med data från metaanalyser av etniska minoritetsgrupper med typ 2-diabetes (15). Långtidsuppföljningar saknas dock och i praktiken varierar följsamheten till förändring av levnadsvanor, vilket motiverar till fortsatta studier för att utvärdera hur icke-farmakologisk respektive farmakologisk behandling kan optimeras bland etniska minoritetsgrupper.

Farmakologisk behandling och etnicitet

De finns ytterst få randomiserade kliniska prövningar där farmakologisk behandlingseffekt vid typ 2-diabetes har jämförts mellan olika etniska grupper.

Metformin

I en amerikansk studie som inkluderade över 7 000 afro-amerikaner och närmare 9 000 kaukasier med typ 2-diabetes konkluderades att den glukossänkande effekten av 4 månaders behandling var nästan dubbelt så stor bland afroamerikaner (HbA1c -0,9 %) jämfört med kaukasier (HbA1c -0,42 %) (16).

Sulfonureider

I en mindre multicenterstudie (N = 62) genomförd i Japan hade kombinationsbehandling med pioglitazon/glimepirid under 2 månader signifikant glukossänkande effekt (17). Det saknas dock utvärderingar av sulfonureiders effekt på hårda effektmått i olika etniska grupper (18).

Glitazoner

Större studier som utvärderar effekt av glitazoner mellan olika befolkningsgrupper på glykemisk kontroll saknas. En japansk klinisk prövning inom en homogen befolkningsgrupp (N = 373) har visat att behandling med rosiglitazon eller pioglitazon under 4 månader signifikant sänkte HbA1c jämfört med placebo (-0,96 % respektive -1,26 %). Samma studie visade att behandling med pioglitazon gav fler biverkningar än behandling med rosiglitazon (19).

”Etnicitet och socioekonomi har hamnat i skymundan vid utvärdering av behandlingseffekt”

DPP-4-hämmare

I en mindre metaanalys inkluderande 12 kliniska prövningar fann man ingen skillnad i effekt av behandling med vildagliptin på glykemisk kontroll i relation till etnicitet (kaukasier N = 55; svarta N = 21; andra etniciteter N = 143) (20).

GLP-1-receptoragonister (GLP-1-RA)

Metaanalyser visar att 26 veckors behandling med GLP-1-RA (liraglutid) sänker HbA1c lika bra hos afrikaner (N = 225) som icke-afrikaner (N = 3 012), men också att BMI sjunker i högre utsträckning i den afrikanska gruppen (21). I en systematisk review och metaanalys har man visat att GLP-1-RA behandling i 12 veckor eller mer sänker HbA1c i högre utsträckning hos diabetiker av asiatisk etnicitet än icke-asiatisk (22).

Faktaruta 1. Slutsatser avseende läkemedelsbehandling av typ 2-diabetes i olika befolkningsgrupper.

- Icke-europeiska invandrare utgör en allt större del av den svenska populationen och representerar högriskpopulationer för typ 2-diabetes.
- Orsaker till den ökade diabetesrisken i olika subpopulationer är mångfacetterad.
- Behandling bör individanpassas utifrån bakomliggande diabetesdrivande faktorer.
- Evidens för läkemedelsbehandling vid typ 2-diabetes i de största invandrargrupperna i Sverige är otillräcklig. Kliniska prövningar med syfte att utvärdera farmakologisk behandling i relation till morbiditet och mortalitet i olika etniska och socioekonomiska subgrupper behövs.
- Ökad kunskap kan bidra till bättre förutsättningar att kunna erbjuda en jämlik vård på lika villkor.

SGLT-2-hämmare

I EMPAREG-studien (N = 7 020) randomiserades typ 2-diabetiker med hög risk för kardiovaskulär sjukdom till behandling med SGLT-2-hämmare (empagliflozin) alternativt placebo. Där visades att deltagare oavsett asiatisk (21,6 % av studiedeltagarna) eller kaukasisk härkomst, erhöll samma skyddande effekt av behandling med empagliflozin avseende glykemisk kontroll och primära utfallsmått som hjärt-kärlrelaterad mortalitet och totalmortalitet (23).

Konklusion

Slutsatser, se Faktaruta 1. Genesen till typ 2-diabetes är multifaktoriell, ur ett etniskt och socioekonomiskt perspektiv. Trots det har etnicitet och socioekonomi hamnat i skymundan i randomiserade kliniska prövningar vid utvärdering av behandlingseffekt. Studier visar att farmakologisk behandling kan ha olika effekt på glykemisk kontroll i olika etniska grupper. Men de studier som finns omfattar till största delen befolkningsgrupper som inte dominerar invandrargrupperna i Sverige idag. Vi har inte funnit några kliniska prövningar som involverar de största icke-europeiska invandrarpopulationerna (Syrien, Irak, Turkiet, Nordafrika), vilka representerar en stor del av Sveriges befolkning med hög risk för typ 2-diabetes.

Det finns omfattande kunskapsluckor vad gäller behandlingseffekt i relation till etniska och socioekonomiska skillnader. I syfte att närmare kunna utvärdera farmakologisk behandlingseffekt på glykemisk kontroll, är det angeläget med kliniska prövningar riktade till etniskt homogena studiepopulationer. Kunskapsläget möjliggör dock identifiering av högriskgrupper, både avseende risk att utveckla diabetes och risk att utveckla komplikationer till sjukdomen. Sjukvården bör beakta detta i omhändertagandet av patienter och i möjligaste mån individanpassa den icke-farmakologiska och farmakologiska behandlingen.

Referenser

1. Wandell PE, Carlsson A, Steiner KH. Prevalence of diabetes among immigrants in the Nordic countries. *Curr Diabetes Rev.* 2010;6(2):126-33.
2. Rawshani A, Svensson AM, Rosengren A, Zethelius B, Eliasson B, Gudbjörnsdóttir S. Impact of ethnicity on progress of glycaemic control in 131,935 newly diagnosed patients with type 2 diabetes: a nationwide observational study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open.* 2015;5(6):e007599.
3. Bennet L, Groop L, Lindblad U, Agardh CD, Franks PW. Ethnicity is an independent risk indicator when estimating diabetes risk with FINDRISC scores: A cross sectional study comparing immigrants from the Middle East and native Swedes. *Prim Care Diabetes.* 2014.
4. Tuomi T, Santoro N, Caprio S, Cai M, Weng J, Groop L. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet.* 2014;383(9922):1084-94.
5. Bennet L, Groop L, Franks PW. Ethnic differences in the contribution of insulin action and secretion to type 2 diabetes in immigrants from the Middle East compared to native Swedes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;105(1):79-87.
6. Kodama K, Tojjar D, Yamada S, Toda K, Patel CJ, Butte AJ. Ethnic Differences in the Relationship Between Insulin Sensitivity and Insulin Response: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2013;36(6):1789-96.
7. Ntuk UE, Gill JM, Mackay DF, Sattar N, Pell JP. Ethnic-specific obesity cutoffs for diabetes risk: cross-sectional study of 490,288 UK biobank participants. *Diabetes Care.* 2014;37(9):2500-7.
8. Sattar N, Gill JM. Type 2 diabetes in migrant south Asians: mechanisms, mitigation, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(12):1004-16.
9. Creatore MI, Moineddin R, Booth G, Manuel DH, DesMeules M, McDermott S, et al. Age- and sex-related prevalence of diabetes mellitus among immigrants to Ontario, Canada. *CMAJ.* 2010;182(8):781-9.
10. Davis TM, Coleman RL, Holman RR, Group U. Ethnicity and long-term vascular outcomes in Type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 83). *Diabet Med.* 2014;31(2):200-7.
11. Glans F, Elgzyri T, Shaat N, Lindholm E, Apelqvist J, Groop L. Immigrants from the Middle-East have a different form of Type 2 diabetes compared with Swedish patients. *Diabet Med.* 2008;25(3):303-7.
12. Saydah SH, Imperatore G, Beckles GL. Socioeconomic status and mortality: contribution of health care access and psychological distress among U.S. adults with diagnosed diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(1):49-55.
13. Siddiqui F, Kurbasic A, Lindblad U, Nilsson PM, Bennet L. Effects of a culturally adapted lifestyle intervention on cardio-metabolic outcomes: a randomized controlled trial in Iraqi immigrants to Sweden at high risk for Type 2 diabetes. *Metabolism.* 2017;66:1-13.
14. Råberg Kjøllesdal MK, Hjelset VT, Bjørge B, Holmboe-Ottesen G, Wandel M. Food perceptions in terms of health among Norwegian-Pakistani women participating in a culturally adapted intervention. *Int J Public Health.* 2011;56(5):475-83.
15. Creamer J, Attridge M, Ramsden M, Cannings-John R, Hawthorne K. Culturally appropriate health education for Type 2 diabetes in ethnic minority groups: an updated Cochrane Review of randomized controlled trials. *Diabet Med.* 2016;33(2):169-83.
16. Williams LK, Padhukasahasram B, Ahmedani BK, Peterson EL, Wells KE, González Burchard E, et al. Differing effects of metformin on glycemic control by race-ethnicity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(9):3160-8.
17. Hiroi S, Sugiura K, Matsuno K, Hirayama M, Kuriyama K, Kaku K, et al. A multicenter, phase III evaluation of the efficacy and safety of a new fixed-dose pioglitazone/glimepiride combination tablet in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(2):158-65.
18. Ferdinand KC, Nasser SA. Racial/ethnic disparities in prevalence and care of patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(5):913-23.
19. Kikuchi M, Kaku K, Odawara M, Momomura S, Ishii R. Efficacy and tolerability of rosiglitazone and pioglitazone in drug-naïve Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, 28 weeks' treatment, comparative study. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(6):1007-16.
20. He YL. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin. *Clin Pharmacokinet* 2012;51:147-62.
21. Shomali ME, Ørsted DD, Cannon AJ. Efficacy and safety of liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 receptor agonist, in African-American people with Type 2 diabetes: a meta-analysis of sub-population data from seven phase III trials. *Diabet Med.* 2017;34(2):197-203.
22. Kim YG, Hahn S, Oh TJ, Park KS, Cho YM. Differences in the HbA1c-lowering efficacy of glucagon-like peptide-1 analogues between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(10):900-9.
23. Kaku K, Lee J, Mattheus M, Kaspers S, George J, Woerle HJ, et al. Empagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Asian Patients With Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease – Results From EMPA-REG OUTCOME®. *Circ J.* 2017;81(2):227-34.



Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdokument finns publicerade på lv.se/behandlingsrekommendationer

Graviditetsutlöst diabetes/typ 2-diabetes vid graviditet

Kerstin Berntorp

Sammanfattning

Såväl graviditetsutlöst diabetes som typ 2-diabetes kan förklaras av bristande produktion och/eller verkan av insulin. Faktorer såsom övervikt och låg fysisk aktivitetsnivå bidrar till nedsatt insulinverkan som under graviditeten förstärks av hormonella faktorer.

Högt blodsocker under graviditet innebär ökade risker för moder och barn. Det finns ett direkt samband mellan hyperglykemi och ökad risk för missbildningar och stora barn (makrosomi). Hos kvinnor med lindrig grad av graviditetshyperglykemi finns vetenskapligt stöd för att åtgärder som syftar till att hålla blodsockret under kontroll minskar risken för graviditetshypertoni, havandeskapsförgiftning, makrosomi, att barnet föds stort för åldern och att barnet fastnar med axlarna i förlossningskanalen (skulderdystoci).

Resultatet av egenmätning av blodsockret styr valet av behandling och dosering av eventuella läkemedel. En gravid kvinna med diabetes bör eftersträva plasmaglukosvärden mellan 4 och 8 mmol/l under hela dygnet.

Intervention av levnadsvanor är första behandlingssteget. Då flertalet perorala diabetesläkemedel till skillnad från insulin passerar placenta finns en osäkerhet huruvida dessa kan rekommenderas under graviditet. Idag finns omfattande studier som visar att metformin jämfört med insulin inte ökar risken för missbildningar, och att metformin snarast leder till förbättrat graviditetsutfall. Till kvinnor med övervikt/fetma kan metformin övervägas som startbehandling (med eventuellt tillägg av insulin) när behandling med kost och motion sviktar. Insulinbehandling är förstahandsval för de kvinnor som inte är överviktiga/feta eller av annan anledning inte är aktuella för metformin. Beroende på glukosprofilens utseende initieras behandling med antingen medellångverkande insulin (NPH) och/eller direktverkande insulin (lispro, aspart). Vid problem med upprepade hypoglykemier kan insulin NPH ersättas med detemir eller glargin.

Inledning

Graviditetsutlöst diabetes (graviditetsdiabetes) kan betraktas som ett prediabetiskt tillstånd och en tidig manifestation av diabetes, främst typ 2-diabetes. Förhöjt blodsocker uppstår när insulinproduktionen inte förmår hålla jämna steg med den gradvis tilltagande insulinresistensen som normalt inställer sig under en graviditet. Denna kan i sin tur tillskrivas

hormonella förändringar, främst ökande nivåer av placenta-hormoner som kulminerar under graviditetens sista tredjedel. Direkt efter förlossningen normaliseras oftast glukosnivån. I situationer som ställer ökade krav på insulinproduktionen kan anlaget åter komma i dagen och diabetes utvecklas. Bidragande faktorer är övervikt, tobaksbruk och låg fysisk aktivitetsnivå (1). Den bakomliggande mekanismen till graviditetsdiabetes är således principiellt densamma som till typ 2-diabetes. Som en följd av detta är de grundläggande behandlingsprinciperna under en graviditet desamma.

”Förhöjt blodsocker under graviditet innebär ökade risker för moder och barn”

Lönar det sig att behandla?

Förhöjt blodsocker under graviditet ökar risken för oönskade hälsotillstånd hos såväl kvinnan som fostret/barnet och är därför viktigt att behandla. Hos kvinnor med graviditetsdiabetes finns vetenskapligt stöd för att åtgärder som syftar till att hålla blodsockernivån under kontroll, och vid behov sänka den, minskar risken för graviditetshypertoni, pre-eklampsi, skulderdystoci, makrosomi och att barnet föds stort för åldern (2). Men det går inte att bedöma från vilken lägsta hyperglykeminivå åtgärderna påverkar graviditetsutfallet gynnsamt. Det går inte heller att bedöma från vilken nivå av hyperglykemi som sambandet mellan graviditetsdiabetes och utveckling av typ 2-diabetes på sikt uppstår.

En stor internationell observationsstudie, den så kallade HAPO-studien (*Hyperglycemia Adverse Pregnancy Outcome*), talar för att obehandlad hyperglykemi under graviditeten kan påverka förlossningsutfallet negativt redan från mycket låga hyperglykeminivåer (3). Studien har fått stort internationellt genomslag och har resulterat i en rekommendation om lägre gränsvärden för graviditetsdiabetes än vad som tidigare varit gängse, de så kallade IADPSG-kriterierna (*International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups*) (4). Förslaget stöds av WHO sedan 2013 (5), samt även av Socialstyrelsen sedan 2015 (6). En viktig skilljelinje mellan äldre och nytillkomna kriterier är att de äldre i huvudsak utgick från kvinnans risk att utveckla typ 2-diabetes, medan de nya fokuserar på det omedelbara graviditetsutfallet, som till stor del påverkas av barnets viktutveckling under fostertiden.

Tabell I. Gränsvärden för plasmaglukos för inkludering i respektive studie.

Glukos mmol/l	Crowther et al. ^a (7)	Landon et al. ^b (8)
Fastande	< 7,8	< 5,3
1 timme efter glukosintag	-	> 10,0 ^c
2 timmar efter glukosintag	7,8–11,0	> 8,6 ^c
3 timmar efter glukosintag	-	> 7,8 ^c

^aDiagnostik baserat på 75 gram glukosbelastningstest

^bDiagnostik baserat på 100 gram glukosbelastningstest

^cDiagnostik baserat på minst två positiva värden

Tabell II. Målvärden för plasmaglukos vid egentest.

Glukos mmol/l	Crowther et al. (7)	Landon et al. (8)	NICE ^a (9)	ADA ^b (10)
Fastande	3,5–5,5	< 5,3	< 5,3	≤ 5,3
Före måltid	≤ 5,5	-	-	-
1 timme efter måltid	-	-	< 7,8	≤ 7,8
2 timmar efter måltid	≤ 7,0	< 6,7	< 6,4	≤ 6,7

^aNational Institute for Health and Care Excellence

^bAmerican Diabetes Association

Målvärden för glukoskontroll under graviditet

Egenmätning av blodsocker hos en gravid kvinna med diabetes är den viktigaste åtgärden för att bestämma lämplig behandling och rätt dosering av eventuella läkemedel. Mätning av blodsockret fastande (före frukost), och en timme efter påbörjad måltid rekommenderas, samt vid insulinbehandling även före övriga måltider och före sänggående. Både nationellt och internationellt har det saknats enhetliga riktlinjer för vilka målvärden som bör eftersträvas under graviditet för att uppnå optimal glukoskontroll. Detta bottnar i sin tur i att det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma från vilken lägsta hyperglykeminivå som behandling lönar sig. Två randomiserade studier av fall med mild graviditetsdiabetes med liknande glukoskriterier som avvänts i olika definitioner, visar att behandling med kost och insulin minskar obstetriska komplikationer och barnets födelsevikt. Den ena studien utgick från äldre WHO-kriterier från 1985 (7), medan den

andra utgick från kriterier liknande de från WHO 2013 (8). Diagnostiska gränsvärden avseende plasmaglukos för inkludering i respektive studie framgår av Tabell I. Båda studierna angav också målvärden för plasmaglukos vid egentest, vilka framgår av Tabell II. Som jämförelse anges även de målvärden för behandling som NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) och ADA (*American Diabetes Association*) utformat i de senaste riktlinjerna från 2015 respektive 2016 (9,10). Ovanstående kan sammanfattas som att en gravid kvinna med diabetes bör eftersträva plasmaglukosvärden mellan 4 och 8 mmol/l under hela dygnet, med fastevärde < 5,3 mmol/l och värden en timme efter påbörjad måltid < 8,0 mmol/l.

Metodbeskrivning

Kunskapsunderlaget för behandlingsrekommendationen i detta bakgrundsdocument grundar sig på forskningsresultat från systematiska översikter och randomiserade fall/kontrollstudier (RCT) framtagna av Socialstyrelsen inför arbetet med Nationella riktlinjer för diabetesvård 2015 (11). Dessa har kompletterats med nya litteratursökningar i PubMed fram till november 2016 (utan tidsbegränsning bakåt i tiden) innefattande alla idag registrerade diabetesläkemedel, tabletter såväl som injektionsläkemedel (GLP-1 och insulin).

Behandling

Levnadsvanor

Grundläggande för behandlingen av förhöjda glukosvärden under graviditet är anpassad kost, daglig fysisk aktivitet, samt att avstå från tobaksbruk. Flertalet kvinnor med graviditetsdiabetes kan uppnå tillfredställande blodsockerkontroll genom förändrade levnadsvanor. Uppskattningsvis behöver cirka 30 % av kvinnorna med graviditetsdiabetes tillägg av läkemedel, och i princip alla med typ 2-diabetes.

Tablettbehandling

Till skillnad från insulin passerar flertalet perorala diabetesläkemedel placenta. Eftersom osäkerhet råder huruvida dessa läkemedel kan ha en ogynnsam effekt på barnet har de i allmänhet inte rekommenderats för användning under graviditet. I det vetenskapliga underlaget till Socialstyrelsens riktlinjer 2015 anges att det saknas större systematiska studier av effekten av orala antidiabetika under graviditet. Sedan dess har ett antal studier tillkommit som citeras nedan. Underlaget för användande av akarbos under graviditet är bristfälligt och akarbos anges inte som behandlingsalternativ i Socialstyrelsens riktlinjer. Det saknas vid dags dato studier som belyser effekterna av behandling med meglitinider, glitazoner, inkretinbaserade läkemedel (såväl tabletter som injektionsläkemedel) och läkemedel som bygger på SGLT-2-hämning. Dessa läkemedel kan därför tills vidare inte rekommenderas för användning under graviditet.

Sulfonylurea

Sulfonylurea rekommenderas inte för användning under graviditet av Socialstyrelsen. Enligt NICE:s riktlinjer 2015 är sulfonylurea (glibenklamid, också känt som glyburid) ett behandlingsalternativ för de kvinnor som inte fördrar metformin eller som motsätter sig behandling med insulin. Det finns inget som talar för att behandling med sulfonylurea skulle öka risken för allvarliga händelser såsom missbildningar eller perinatal dödlighet. Sedan Socialstyrelsens riktlinjearbete 2015 har ytterligare studier tillkommit som jämför behandlingseffekten av glibenklamid/glyburid med såväl metformin som insulin hos kvinnor med graviditetsdiabetes när effekten av förändrade levnadsvanor är otillräcklig (12–15). Sammantaget talar studierna till fördel för metformin, bland annat vad gäller maternell viktökning under graviditet, makrosomi, stort barn för åldern samt neonatal hypoglykemi.

Metformin

Oförändrat sedan 2010 har behandling med metformin hos en gravid kvinna med typ 2-diabetes prioriteringsgrad 5 (av 10 möjliga) i Socialstyrelsens riktlinjer från 2015. Till grund för ställningstagandet ligger en metaanalys från 2006 som inkluderar såväl kvinnor med diabetes som kvinnor med polycystiskt ovariesyndrom (totalt 407 kvinnor) (16). Studien stödjer slutsatsen att risken för missbildningar inte är ökad med metformin. Mot detta ska också vägas risken för missbildningar på grund av dysreglerad diabetes (17).

Nytt i riktlinjerna från 2015 är att nyinsättning av metformin vid graviditetsdiabetes har tillkommit som behandlingsalternativ med prioriteringsgrad 7. Avgörande för prioriteringen är att behandling med metformin, eller metformin med tillägg av insulin, jämfört med enbart insulin inte ger någon ökning av risken för perinatal död, förlösningstrauma, missbildningar, andelen nyfödda barn med lågt Apgar-poäng, neonatal hypoglykemi eller ökning av barnets födelsevikt. Slutsatsen baseras på sex randomiserade studier omfattande 1 559 kvinnor varav flertalet ingår i en systematisk översikt publicerad 2014 (18). Viktigaste underlaget för slutsatsen utgörs av MIG-studien, omfattande 751 kvinnor med graviditetsdiabetes som randomiserades till antingen insulin eller metformin (med eventuellt tillägg av insulin) (19). Under 2016 har ytterligare ett antal systematiska översikter tillkommit, inkluderande även kvinnor med typ 2-diabetes, som stödjer tidigare slutsatser (20–22). Dessutom tycks behandling med metformin minska risken för neonatal hypoglykemi, stora barn för åldern samt graviditetsutlös

hypertoni, preeklampsi och maternell viktökning under graviditet. Fortfarande finns en osäkerhet vad gäller påverkan på barnet på sikt. Uppföljning av barnen till mammorna i MIG-studien pågår. Vid två års ålder kunde man inte påvisa någon säkerställd skillnad i kropps-konstitution eller blodtryck mellan de olika behandlingsgrupperna (23,24). I en nyligen publicerad studie undersöktes den kognitiva och neurologiska utvecklingen vid två års ålder hos barn till mammor med graviditetsdiabetes, randomiserade antingen till metformin (n = 75) eller insulin (n = 71) under graviditeten. Inga signifikanta skillnader kunde påvisas (25).

Insulinbehandling

Enligt Socialstyrelsens riktlinjer från 2015 är insulinbehandling förstahandsval för såväl kvinnor med graviditetsdiabetes som typ 2-diabetes under graviditet när effekten av förändrade levnadsvanor är otillräcklig. Som framgår av ovanstående kan behandling med metformin vara ett alternativ för att uppnå god glukoskontroll. Vid tidpunkten för publiceringen av riktlinjerna gavs metformin i mycket liten utsträckning till gravida kvinnor i Sverige men har sedan dess ökat. Med införandet av de nya lägre gränsvärdena för graviditetsdiabetes i Sverige kan prevalensen av graviditetsdiabetes förväntas öka flerfaldigt och kostnadseffektiva, bekväma behandlingsalternativ till insulin är då önskvärt. Värt att notera är att NICE från och med 2015 rekommenderar behandling med metformin som förstahandsval vid graviditetsdiabetes när effekten av förändrade levnadsvanor är otillräcklig, och tillägg av insulin om målvärden för plasmaglukos vid egentest inte uppnås.

Insulinregim

Val av insulin följer samma mönster som vid typ 2-diabetes utanför graviditet. Som basinsulin erbjuds i första hand ett medellångverkande insulin (NPH). Vid problem med upprepade hypoglykemier kan insulinanalogerna detemir och glarglin erbjudas. Studier baserat på kvinnor med såväl pregestationell diabetes som graviditetsdiabetes talar för att dessa analoginsuliner är säkra att använda under graviditet (26,27). Som måltidsinsulin har insulinanalogerna lispro och aspart visat sig säkra att använda. Insulin lispro förefaller dock associerat med högre födelsevikt och ökad förekomst av stora barn för åldern jämfört med humaninsulin (26). Vetenskapligt underlag för glulisin saknas. Behandling med mixinsulin är att betrakta som en kompromisslösning och rekommenderas inte som ett behandlingsalternativ under graviditet.

Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdokument finns publicerade på lv.se/behandlingsrekommendationer

Faktaruta 1. Behandlingsstrappa vid graviditetsdiabetes

- Intervention av levnadsvanor
- Metformin i utvalda fall
- Medellångverkande insulin (NPH)
- Direktverkande insulin (lispro, aspart)
- Långverkande insulin (glargin, detemir)

Utgångspunkt för behandlingen är målvärden för plasma-glukos vid egentest. Till kvinnor med övervikt/fetma kan metformin övervägas som startbehandling med eventuellt tillägg av insulin om målvärden inte uppnås. Insulinbehandling är förstahandsval för de kvinnor som inte är överviktiga/feta eller av annan anledning inte är aktuella för metformin. Beroende på glukosprofilens utseende initieras behandling med antingen medellångverkande insulin (NPH) och/eller direktverkande insulin (lispro, aspart). Vid problem med upprepad hypoglykemi kan insulin NPH ersättas med glargin eller detemir.

Insulinbehandlingen styrs av de enskilda glukosvärdena. Vid förhöjt fastevärde ($\geq 5,3$ mmol/l) vid minst tre tillfällen under en vecka startas behandling med medellångverkande insulin (NPH). Vid förhöjda värden en timme efter måltid ($\geq 8,0$ mmol/l) vid minst tre tillfällen under en vecka ges tillägg av direktverkande insulin (lispro, aspart). Medellångverkande insulin ges i första hand på kvällen, men det kan ibland bli aktuellt att dela upp dosen på två tillfällen, såväl morgon som kväll. Måltidsinsulin ges vid de måltider som ger postprandiell blodsockerstegring över målvärdet. Under andra halvan av graviditeten ökar insulinbehovet väsentligt i takt med att insulinresistensen gradvis ökar. Insulindoserna kan då behöva ökas flerfaldigt. För förslag på behandlingsstrappa vid graviditetsdiabetes, se Faktaruta 1.

Efter förlossningen

Insulinbehovet faller momentant efter förlossning. Hos kvinnor som startat insulinbehandling redan under graviditetens första hälft rekommenderas fortsatt behandling med insulin om amning är aktuellt, men i lägre doser. Eventuell behandling med metformin kan vid behov fortgå. Vid graviditetsdiabetes som diagnostiserats i andra halvan av graviditeten kan i de allra flesta fall behandlingen med insulin och metformin avslutas så snart barnet är fött. Fortsatt blodsockermätning ett par dygn efter förlossning rekommenderas om tveksamhet råder, samt för att bestämma insulindoser vid fortsatt insulinbehandling.

Uppföljning och prevention

Kvinnor med graviditetsdiabetes har en flerfaldigt ökad risk för framtida insjuknande i typ 2-diabetes och därmed associerad kardiovaskulär sjukdom (28). Långtidsdata från södra Sverige antyder en 5-årsrisk för diabetesinsjuknande på 30–40 % (29). Det finns vetenskapligt stöd för att insjuknande i typ 2-diabetes hos kvinnor med graviditetsdiabetes kan förebyggas med förändrade levnadsvanor (30). Mot denna bakgrund har förebyggande åtgärder och systematisk uppföljning av kvinnor med graviditetsdiabetes rankats högt i Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för diabetesvård (11). Primärpreventiva åtgärder ska påbörjas i direkt anslutning till graviditeten då kvinnorna är som mest motiverade. Särskilda åtgärder bör satsas på de kvinnor som uppvisat flest riskfaktorer för diabetesinsjuknande. I detta arbete har primärvården en viktig uppgift.

Referenser

1. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2004;21:103-13.
2. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, et al. Screening and diagnosing gestational diabetes mellitus. Evidence Report/Technology Assessment No. 210. (Prepared by the University of Alberta Evidence-based Practice Center) AHRQ Publication No. 12(13)-E021-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. October 2012. Tillgänglig på: http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/397/1295/EvidenceReport210_GestationalDiabetes_Final-Report_20121019.pdf
3. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al.; HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358:1991-2002.
4. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010;33:676-82.
5. WHO. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. Geneva: World Health Organization; 2013. Tillgänglig på: http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia_In_Pregnancy/en/
6. Socialstyrelsen. Gränsvärden för graviditetsdiabetes. Stöd för beslut om behandling. Stockholm: 2015. Tillgänglig på: <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2015/2015-6-52>
7. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2005;352:2477-86.
8. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361:1339-48.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period.; 2015. Tillgänglig på: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng3>
10. American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy. *Diabetes Care.* 2016;39 Suppl 1:S94-8.
11. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för diabetesvård. Stöd för styrning och ledning. Stockholm; 2015. Tillgänglig på: <http://www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjerfordiabetesvard>
12. Balsells M, Garcia-Patterson A, Sola I, et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015;350:h102.

Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdokument finns publicerade på lv.se/behandlingsrekommendationer

13. George A, Mathews JE, Sam D, et al. Comparison of neonatal outcomes in women with gestational diabetes with moderate hyperglycaemia on metformin or glibenclamide – A randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015;55:47-52.
14. Jiang YF, Chen XY, Ding T, et al. Comparative efficacy and safety of OADs in management of GDM: network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2071-80.
15. Amin M, Suksomboon N, Poolsup N, et al. Comparison of glyburide with metformin in treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig.* 2015;35:343-51.
16. Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2006;86:658-63.
17. Clausen TD, Mathiesen E, Ekblom P, et al. Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:323-8.
18. Su DF, Wang XY. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;104:353-7.
19. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2003-15.
20. Butalia S, Gutierrez L, Lodha A, et al. Short- and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2017;34:27-36.
21. Zhu B, Zhang L, Fan YY, et al. Metformin versus insulin in gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ir J Med Sci.* 2016;185:371-81.
22. Feng Y, Yang H. Metformin - a potentially effective drug for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Sep 9:1-8. [Epub ahead of print]
23. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care.* 2011;34:2279-84.
24. Battin MR, Obolonkin V, Rush E, et al. Blood pressure measurement at two years in offspring of women randomized to a trial of metformin for GDM: follow up data from the MiG trial. *BMC Pediatr.* 2015;15:54.
25. Tertti K, Eskola E, Ronnema T, et al. Neurodevelopment of Two-Year-Old Children Exposed to Metformin and Insulin in Gestational Diabetes Mellitus. *J Dev Behav Pediatr.* 2015;36:752-7.
26. Lv S, Wang J, Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292:749-56.
27. Herrera KM, Rosenn BM, Foroutan J, et al. Randomized controlled trial of insulin detemir versus NPH for the treatment of pregnant women with diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213:426 e1-7.
28. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2009;373:1773-9.
29. Claesson R, Ignell C, Shaat N, et al. HbA1c as a predictor of diabetes after gestational diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes.* 2017;11:46-51.
30. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4774-9.



Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdokument finns publicerade på lv.se/behandlingsrekommendationer

Nationella Diabetesregistret (NDR) – en nödvändig del av diabetesvården

Soffia Gudbjörnsdottir

Sammanfattning

De första kvalitetsregistren i Sverige startade i slutet av 1970-talet. Enligt patientdatalagen är ett kvalitetsregister en strukturerad och automatiserad samling av uppgifter om patienter, som ska användas för att utveckla och säkra vårdens kvalitet samt för att göra jämförelser nationellt och regionalt. Nationella Diabetesregistret (NDR) skapades 1996 av Svensk Förening för Diabetologi. Huvudmålet med NDR var och är fortfarande att stödja utvecklingen för bättre diabetesvård, vilket minskar risken för allvarliga följsjukdomar och förlänger livet. Registret som har blivit nästan heltäckande och håller god kvalitet fyller den nödvändiga funktionen som instrument för uppföljning av behandlingsresultaten. Därutöver ger registret även möjligheter att skapa mer kunskap genom avancerade observationsstudier.

Bakgrund

De första kvalitetsregistren startades i slutet av 1970-talet och sedan dess har allt fler register utvecklats. I dagsläget finns strax över hundra register som går in under benämningen nationellt kvalitetsregister. Enligt lagen är ett kvalitetsregister en strukturerad och automatiserad samling av uppgifter om patienter, som ska användas för att utveckla och säkra vårdens kvalitet samt för att göra jämförelser nationellt och regionalt (Patientdatalagen 2008:355). Under åren 2012–2016 gjorde staten och landstingen en gemensam satsning på kvalitetsregistren. Satsningen var fokuserad på finansiering, organisation och åtgärder för att öka användningen av kvalitetsregistren i vårdens förbättringsarbete samt för att underlätta kvalitetsregisterbaserad forskning.

Styrgruppen för Nationella Kvalitetsregister beslutade hösten 2016 att sammankalla en projektgrupp med uppdrag att ta fram ett beslutsunderlag för registren avseende ett stabilt och långsiktigt hållbart system. I uppdraget ingår att ta fram ett beslutsunderlag avseende registrens roll som en del av systemet för den samlade kunskapsstyrningen och uppföljningen av svensk hälso- och sjukvård. Nationella kvalitetsregister ska vara en integrerad del i kundskapsstyrning och stöd för jämlik hälsa och resurseffektiv vård och omsorg. Registren ska i större utsträckning användas i förbättringsarbete och i klinisk forskning samt Life science.

En vision för *Framtidens kvalitetsregister* blir: ”De nationella kvalitetsregistren bidrar till att rädda liv och uppnå jämlik hälsa och används aktivt för uppföljning, lärande, förbättring, forskning samt ledning”.

Huvudmännen har ansvar för att kvalitetsregistren används integrerat i vården för verksamhetsuppföljning och förbättringsarbete. Statens roll i kvalitetsregistersystemet förtydligas gentemot dess uppdrag att övergripande följa upp och utvärdera hälso- och sjukvårdens kvalitet och effektivitet, bidra till förutsättningar för en effektiv infrastruktur, samt stödja forskning och samarbete med Life science-sektorn. Nationella kvalitetsregister får ett tydligt ansvar för att identifiera och definiera data och variabler som ska samlas in, analysera data för användning i vårdens verksamhetsuppföljning och förbättringsarbete samt för forskning. I registrens uppdrag ligger att ha ett starkt professionellt inflytande.

Nationella Diabetesregistret (NDR)

Nationella Diabetesregistret (NDR) skapades 1996 av Svensk Förening för Diabetologi som ett svar på S:t Vincentdeklarationen, vars syfte var att påverka Europas länder att minska sjuklighet till följd av diabetes. NDR utformades för att möjliggöra jämförelser mellan de kliniska resultaten på alla enheter där diabetespatienter vårdas och nationella genomsnitt för ett flertal kliniska variabler. Idag tillhandahåller NDR online-verktyg för jämförelse över tid och gentemot andra landsting och vårdenheter. Dessa verktyg är tänkta att kunna användas i det lokala förbättringsarbetet.

NDR är idag ett modernt välfungerande register tack vare ett ihärdigt arbete bland diabetesprofessionen med starkt stöd från huvudmännen och patientorganisationen, Svenska Diabetesförbundet. NDR har blivit en nödvändig del av diabetesvården, inte minst då diabetesvården allt mer präglas av bättre kunskap om olika riskfaktors betydelse för diabeteskomplikationer och hjärt-kärlsjukdom. NDR fyller alltså den nödvändiga funktionen som instrument för uppföljning av behandlingsresultaten.

Resultatredovisning i realtid för jämförelse nationellt och regionalt är fortfarande registrets viktigaste funktion. Öppenhet är nyckeln till framgång, vården måste känna till sina egna data och kunna svara på frågor om detta. Detta kommer även fortsättningsvis att hjälpa enskilda vårdenheter att identifiera problem på individ- och klinisknivå så att varje enskild patient kan få bästa möjliga diabetesvård.

Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdokument finns publicerade på lv.se/behandlingsrekommendationer

NDR var från början inte avsett att vara en forskningsdatabas. Huvudmålet var och är fortfarande att stödja utvecklingen för bättre diabetesvård. Men eftersom registret har blivit nästan heltäckande och håller god kvalitet, öppnas möjligheter för att skapa mer kunskap genom avancerade observationsstudier. Genom möjligheten att länka NDR-data med andra register, till exempel Socialstyrelsens slutenvårdsregister och läkemedelsregister, skapas möjligheter till ännu bättre förståelse och kunskap om diabetesjukdomen. Flera viktiga vetenskapliga publikationer har ursprung ur registret. På NDR:s webbplats, www.ndr.nu, finns också riskmotorer för både typ 1- och typ 2-diabetes som kan användas i kliniskt bruk och för uppföljning. Att skapa ny kunskap och ge möjlighet för registerforskning ingår numera i registrens uppdrag och ansvar. Det åligger registret att följa gällande lagstiftning och ha hög datasäkerhet, att bevaka förändringar inom dessa områden samt göra etiska överväganden för hur data används. Formellt är detta ett ansvar för den centralt personuppgiftsansvariga (CPUA). Oavsett om detta ansvar har ålagts registerhållaren genom ett delegationsbeslut eller inte, ska registret alltid göra juridiska och etiska överväganden när olika datauttag görs. Socialstyrelsen eller Statistiska Centralbyrån utför länkning av datakällorna. Efter insamlandet av data vid Socialstyrelsen och Statistiska Centralbyrån och när datakällorna samkörs förses data med unikt löpnummer och personnummer tas bort.

”God diabetesvård minskar risken för allvarliga följsjukdomar och förlänger livet”

Ett annat mycket viktigt mål för registret är att få in patientrapporterade uppgifter som handlar om hur personer med diabetes mår och har det med sin diabetes (*Patient Reported Outcome Measures*, PROM) samt hur patienterna tycker att diabetesvården fungerar (*Patient Reported Experience Measures*, PREM). NDR har tagit fram en enkät för att få svar på dessa frågor. Syftet med enkäten är att bättre kunna utvärdera och förbättra diabetesvården så att den blir så bra som möjligt för varje individ samt att öka patienternas delaktighet i vården.

Årsrapporten från NDR syftar bland annat till att utvärdera diabetesvården i förhållande till Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetesvård. Den syftar även till att i övrigt belysa patientpopulationer, behandlingar och dess resultat samt utvärdera processer i diabetesvården, till exempel att ögonbottenfotografering och fotundersökning görs enligt gällande rekommendationer. Målen för diabetesbehandlingen bör individualiseras beroende på patienternas förutsättningar. Istället för bara ett målvärde redovisas därför ofta medelvärden, andelar och flera olika målvärdesnivåer. Rapporten lyfter även fram vissa patientgrupper som bör uppmärksammas.

För att följa kvaliteten i svensk diabetesvård är det således fortfarande av yttersta vikt att resultaten kan följas och analyseras med hjälp av data från NDR. Detta är ett gemensamt ansvar för alla inblandade.

NDR:s organisation

NDR drivs av Svensk Förening för Diabetologi (SFD) på uppdrag och med stöd av Sveriges Kommuner och Landsting. Registret finansieras genom anslag från Beslutsgruppen för nationella kvalitetsregister och från Registercentrum (RC) Västra Götaland. Se också NDR:s regelverk på www.ndr.nu.

Kvalitetsansvarig diabetessjuksköterska (KAS) och landstingskoordinator

Samtliga landsting är representerade i NDR av en Kvalitetsansvarig diabetessjuksköterska (KAS) och en landstingskoordinator, men målet är att ha minst en KAS och en koordinator för medicinkliniker respektive primärvård inom varje landsting.

Uppdraget avser att:

- delta vid det årliga KAS/koordinatormötet,
- informera om NDR lokalt,
- stimulera rapportering till NDR,
- stimulera och verka för att resultaten i NDR används till lokala uppföljningar och förbättringsarbeten,
- återföra information från NDR till vårdenheterna.

God diabetesvård minskar risken för allvarliga följsjukdomar och förlänger livet. NDR är en viktig förutsättning för jämlik och ännu bättre diabetesvård. Det är huvudmännens och professionens ansvar att analysera vilka de största förbättringsbehoven är och vidta åtgärder.

Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdocument finns publicerade på lv.se/behandlingsrekommendationer